

UNIVERSITE DE DAKAR

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1972

N° 2

# LA LEUCO-ENCÉPHALITE SCLÉROSANTE SUBAIGUE

Diagnostic. Recherche d'une étiologie virale  
(A propos de 12 observations à Dakar)

## THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 24 mars 1972  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine  
(DIPLOME d'ETAT)

par

François KESSIE

né le 4 mars 1944 à Lomé (TOGO)

Ancien Moniteur de Physiologie à la Faculté de Médecine  
de Dakar

PRESIDENT DE THESE : Professeur René BAYLET



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41546610\\_0004](https://archive.org/details/IA41546610_0004)

UNIVERSITE DE DAKAR

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1972

N° 2

# LA LEUCO-ENCÉPHALITE SCLÉROSANTE SUBAIGUE

Diagnostic. Recherche d'une étiologie virale  
(A propos de 12 observations à Dakar)

## THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 24 mars 1972  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine  
(DIPLOME d'ETAT)

par

François KESSIE

né le 4 mars 1944 à Lomé (TOGO)

Ancien Moniteur de Physiologie à la Faculté de Médecine  
de Dakar

PRESIDENT DE THESE : Professeur René BAYLET



UNIVERSITE DE DAKAR

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE DAKAR

PERSONNEL HONORAIRE

DOYEN HONORAIRE            Maurice PAYET

DOYEN HONORAIRE            Robert CAMAIN



FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE DAKAR

PERSONNEL DE LA FACULTE

|                    |                |
|--------------------|----------------|
| DOYEN              | Marc SANKALE   |
| PREMIER ASSESSEUR  | Michel ATTISO  |
| DEUXIEME ASSESSEUR | Yves BRESSON   |
| SECRETAIRE         | André BAILLEUL |



LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE

AU 1er FEVRIER 1972

PROFESSEURS

|                          |          |                           |
|--------------------------|----------|---------------------------|
| M. René                  | BAYLET   | Hygiène et Santé Publique |
| M. Yves                  | BRESSON  | Biophysique               |
| M. Henri                 | COLLOMB  | Psychiâtrie               |
| M. Paul                  | CORREA   | Obstétrique               |
| M. Vincent               | DAN      | Pédiâtrie                 |
| M. Jacques               | DEMAILLE | Biochimie                 |
| M. Biram                 | DIOP     | Clinique Medicale         |
| M. Jacques               | LINHARD  | Hématologie               |
| M. André                 | MAZER    | Physiologie               |
| M. Cyprien               | QUENUM   | Anatomie Pathologique     |
| M. Marc                  | SANKALE  | Clinique Médicale         |
| M. Henri                 | TOSSOU   | Urologie                  |
| M. Mawupe Valentin VOVOR |          | Pathologie Chirurgicale   |
| M. X...                  |          | Chirurgie                 |

PROFESSEURS SANS CHAIRE

|                   |         |                    |
|-------------------|---------|--------------------|
| M. Alioune Badara | DIOUF   | Chirurgie Générale |
| M. Bertène        | JUMINER | Parasitologie      |
| M. Adolphe        | MENYE   | Cancérologie       |

PROFESSEUR ASSOCIE

|             |       |                 |
|-------------|-------|-----------------|
| M. François | DIENG | Médecine Légale |
|-------------|-------|-----------------|

PROFESSEUR EN SERVICE EXTRAORDINAIRE

|        |         |                    |
|--------|---------|--------------------|
| M. Guy | GRAPPIN | Chirurgie Dentaire |
|--------|---------|--------------------|



### MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

|                 |          |                          |
|-----------------|----------|--------------------------|
| M. André        | BELLOSSI | Biophysique              |
| Mme Monique     | CASTETS  | Bactériologie            |
| M. Joseph       | DIALLO   | Ophthalmologie           |
| M. Iba Mar      | DIOP     | Maladies Infectieuses    |
| M. Michel       | DUMAS    | Neurologie               |
| M. Ibrahima     | FAYE     | Dermatologie             |
| M. Papa         | KOATE    | Cardiologie              |
| M. Jean Jacques | PAPY     | Physiologie              |
| M. Idrissa      | POUYE    | Orthopédie Traumatologie |
| M. Abdou        | SANOKHO  | Pédiatrie                |
| M. Gabriel      | SENGHOR  | Pédiatrie                |
| M. Ahmédou      | SOW      | Médecine Interne         |
| M. X...         |          | Anatomie                 |
| M. X...         |          | Anesthésiologie          |

### CHARGES D'ENSEIGNEMENT

|             |           |            |
|-------------|-----------|------------|
| M. Lamine   | DIOP      | O. R. L.   |
| Mme Yolande | NOUHOUAYI | Histologie |
| M. Ibrahima | SECK      | Biochimie  |

### CHEFS DE TRAVAUX

|               |         |                       |
|---------------|---------|-----------------------|
| M. Claude     | CONTY   | Anatomie              |
| Mlle Simone   | DAUCHY  | Hygiène               |
| Mme Georgette | DIEBOLT | Hématologie           |
| M. Samba      | DIALLO  | Parasitologie         |
| M. Samba      | GUEYE   | Anesthésiologie       |
| M. Papa Demba | N'DIAYE | Anatomie Pathologique |
| M. René       | N'DOYE  | Biophysique           |
| Mme Yvette    | VEZARD  | Bactériologie         |



ASSISTANTS DE FACULTE

ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

|      |               |                      |                                |
|------|---------------|----------------------|--------------------------------|
| M.   | François      | ASTABIE (PM)         | O.R.L.                         |
| M.   | Souleymane    | BASSABI              | Ophtalmologie                  |
| M.   | Fadel         | DIADHICU             | Obstétrique                    |
| M.   | Samba         | DIOP                 | Médecine Préventive et Hygiène |
| M.   | Mouhamadou    | FALL                 | Pédiatrie                      |
| M.   | Vincent       | FRUMENT              | Clinique Médicale              |
| M.   | Joseph        | LAUROY (PM)          | Obstétrique                    |
| M.   | Jean-Pierre   | MARCHAND             | Dermatologie                   |
| Mlle | Chantal       | MARTINANT de PRENEUF | Psychiatrie                    |
| M.   | Aristide      | MENSAH               | Urologie                       |
| M.   | Anicet        | NOUHOUAYI            | Bactériologie                  |
| M.   | Henri         | RUSCHER              | Clinique Médicale              |
| M.   | Honoré        | ODOULAMI             | Chirurgie                      |
| M.   | Rambré        | OUMINGA              | Cancérologie Chirurgicale      |
| M.   | Abdou Rahmane | SOW                  | Maladies Infectieuses          |
| M.   | Pape          | TOURE                | Chirurgie                      |
| M.   | Abdoul Biram  | WANE                 | Biochimie                      |

ATTACHES DE FACULTE-ASSISTANTS  
DE SCIENCES FONDAMENTALES

|     |              |          |                       |
|-----|--------------|----------|-----------------------|
| M.  | Antoine      | ABONDO   | Anatomie Pathologique |
| M.  | Doudou       | BA       | Biophysique           |
| M.  | Lamine       | DIAKHATE | Histologie            |
| Mme | Madeleine    | DUCLOS   | Biophysique           |
| M.  | Alain        | GUYADER  | Stomatologie          |
| Mme | Dominique    | LAURENS  | Parasitologie         |
| M.  | Abdou Aziz   | THIAM    | Biochimie Médicale    |
| Mme | Anne Marie   | TOURAME  | Physiologie           |
| M.  | Ibra Mamadou | WANE     | Physiologie           |

.../...



ATTACHES CHEFS DE CLINIQUE

|                  |        |                    |
|------------------|--------|--------------------|
| M. Oumar         | BAO    | Clinique Médicale  |
| M. Djimathie     | COLY   | Clinique Médicale  |
| M. Adrien        | DIOP   | Chirurgie          |
| M. Babacar       | DIOP   | Psychiâtrie        |
| M. Papa Massal   | DIOP   | Obstétrique        |
| M. Abdou Rahmane | KANE   | Pneumophtisiologie |
| M. Babaly        | LY     | Neurologie         |
| M. Ibrahima      | NIANG  | Pédiâtrie          |
| M. M'Baye        | N'DOYE | Electro-Radiologie |

ATTACHEE DE PSYCHOLOGIE

|                |            |             |
|----------------|------------|-------------|
| Mme Conception | STIEVENARD | Psychiâtrie |
|----------------|------------|-------------|



FACULTE MIXTE DE MEDECINE

ET DE PHARMACIE

-----

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE1971 - 1972PROFESSEURS

|            |              |                                     |
|------------|--------------|-------------------------------------|
| M. Michel  | ATTISSO      | Parasitologie et Zoologie           |
| M. Humbert | GIONO BARBER | Pharmacologie et Pharmacodynamie    |
| M. Jacques | JOSSELIN     | Biochimie Pharmaceutique            |
| M. Oumar   | SYLLA        | Pharmacie Chimique et Chimie Organ. |

PROFESSEUR ASSOCIE

|           |         |                               |
|-----------|---------|-------------------------------|
| M. Joseph | KERHARO | Botanique et Matière Médicale |
|-----------|---------|-------------------------------|

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

|             |        |                   |
|-------------|--------|-------------------|
| M. François | FAURAN | Chimie Analytique |
| M. Georges  | GRAS   | Toxicologie       |

MAITRE - ASSISTANT

|              |              |                 |
|--------------|--------------|-----------------|
| Mme Paulette | GIONO-BARBER | Pharmacodynamie |
|--------------|--------------|-----------------|

CHEF DE TRAVAUX

|             |        |                                     |
|-------------|--------|-------------------------------------|
| Mlle Urbane | TANGUY | Chimie Organique et Pharmacie Chim. |
|-------------|--------|-------------------------------------|

.../...



ASSISTANTS TITULAIRES DELEGUES DANS LES FONCTIONS DE

CHEFS DE TRAVAUX

|                |            |                          |
|----------------|------------|--------------------------|
| Mme Elisabeth  | DUTRUGE    | Biochimie Pharmaceutique |
| M. Guy         | MAYNART    | Botanique                |
| Mme Arlette    | QUENUM     | Zoologie                 |
| Mlle Catherine | PELLISSIER | Chimie Analytique        |

ASSISTANTE TITULAIRE

|             |       |                     |
|-------------|-------|---------------------|
| Mme Suzanne | KARAM | Pharmacie Galénique |
|-------------|-------|---------------------|

ASSISTANTE STAGIAIRE DELEGUEE DANS LES FONCTIONS DE

CHEFS DE TRAVAUX

|                |        |          |
|----------------|--------|----------|
| Mme Marie José | FAURAN | Physique |
|----------------|--------|----------|

ASSISTANTS STAGIAIRES

|              |         |                                  |
|--------------|---------|----------------------------------|
| M. Mamadou   | BADIANE | Chimie Organique                 |
| Mme Aïssatou | LY      | Pharmacodynamie                  |
| Mme Janine   | MONDAIN | Chimie Analytique et Toxicologie |
| M. Mamadou   | SIMAGA  | Chimie Organique                 |



A la mémoire de mon père

et de ma mère

En témoignage de mon plus profond respect et en hommage à l'amour filial dont j'ai toujours été l'objet.

A mon petit frère Pierre MAKAMAZI

Ton courage, tes efforts et ton sens de la famille m'ont toujours impressionné.

Puisse ce travail être l'expression de ma fraternelle gratitude et t'encourager à aller encore de l'avant.

A ma petite soeur Reine MAKAMAZI

Ta ferme volonté de suivre mes traces me fait beaucoup honneur.

C'est pourquoi je te dédie le présent travail et t'encourage à mieux faire.

A tous les autres frères et soeurs

Pour l'oeil et l'oreille attentifs qu'ils m'ont toujours prêté.

A toute la famille.

A tous mes amis.

A ma chérie enfin

Ta bonté et ton sourire m'ont toujours réconforté et aidé tout au long du présent travail.

Que tu trouves ici l'expression de ma reconnaissance et de mon attachement.



Au Président de la République du Togo.

Au Peuple Togolais et à son Gouvernement.

Au Ministre de l'Education Nationale, M. Bénédict MALOU  
et ses Collaborateurs

En remerciement de l'attention particulière  
que vous avez prêté à mon travail,  
je vous prie de trouver ici l'expression  
de ma sincère gratitude.

A tous mes collègues de promotion

Les moments que nous avons passés ensemble  
au sein de cette Faculté ont été fort utiles  
pour nous tous. Nous avons envisagé ensemble  
l'avenir que nous souhaitons meilleur par  
l'enseignement reçu de nos maîtres dont nous  
restons marqués par le souvenir.

Au personnel de la Chaire de Biologie,  
de Médecine Préventive et de Santé Publique  
de la Faculté de Médecine de Dakar

Au personnel de la Clinique Pédiatrique de  
l'Hôpital Aristide Le DANTEC

Au personnel de la Neurologie du  
Centre hospitalier de Fann  
En particulier au Professeur Agrégé P.L. GIRARD

Avec tous mes remerciements.



A tous nos maîtres de la Faculté

Pour tout ce que nous leur devons dans  
notre formation médicale et en témoignage  
de notre profonde reconnaissance.

Au Professeur H. COLLOMB

En témoignage de notre respectueuse admiration.

Au Professeur P. SATGE.

A notre maître le Professeur V. DAN

Qui nous a fait bénéficier de son précieux  
enseignement de Pédiatrie et de ses conseils.  
Nous le prions de trouver ici l'expression  
de notre profond respect.

Au Professeur F. DIENG

En témoignage de notre grande admiration  
pour la clarté de l'enseignement de  
Médecine Légale et de Médecine du Travail.

Au Professeur M. SANHALE, doyen de la Faculté Mixte de  
Médecine et de Pharmacie de Dakar

Au Professeur M. ATTISSO

Nous vous exprimons toute notre reconnaissance.

Aux Docteurs P. BOURDIN, M. RIOCHE et Mme LAURENT  
du Laboratoire d'Elevage et de Recherches Vétérinaires  
de Dakar

Pour l'intérêt particulier qu'ils ont attaché  
à la réalisation de ce travail. Bien vifs  
remerciements.



A nos juges

A notre Maître le Professeur Agrégé A. SANOKHO

Vous nous avez inspiré confiance par votre exemple.  
Vous nous avez fait profiter de vos connaissances.  
Vous avez toujours manifesté de la bienveillance  
à notre égard.  
Vous avez bien voulu accepter d'être notre juge.  
Nous en sommes particulièrement sensible et nous  
vous exprimons nos sentiments de reconnaissance.

A notre Maître le Professeur V. VOVOR

Nous avons toujours apprécié son enseignement  
de pathologie chirurgicale.  
Nous avons été touchés par son aimable sollicitude  
et sa compréhension, par l'intérêt bienveillant  
qu'il a toujours porté à nos études.  
Il nous a fait l'honneur d'accepter d'être  
membre de notre jury.  
Nous le prions de trouver ici le témoignage  
de notre profonde gratitude.



A notre Maître le Professeur Agrégé M. DUMAS

Vous nous avez toujours impressionné par  
la clarté et la rigueur de votre enseignement.

Notre séjour dans votre service nous a été  
très utile et très agréable.

Vous nous avez aidé à la réalisation du  
présent travail.

Vous avez bien voulu accepter d'être notre juge.

Nous vous prions de trouver ici l'expression  
de toute notre reconnaissance.

A notre Maître le Professeur R. BAYLET

Grand hommage.

Il nous a initié aux problèmes de Santé Publique ;  
il a su, par son enseignement dynamique et  
pratique, nous montrer l'importance de la  
Médecine préventive dans nos pays.

Il a bien voulu nous confier le sujet de cette  
thèse, et nous a aidé d'un bout à l'autre de  
sa réalisation avec une bienveillance inlassable.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter  
la présidence de notre jury.

Nous sommes très heureux de pouvoir lui exprimer  
notre gratitude et notre profond respect.



"Par délibération la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation".



P R E M I E R      C H A P I T R E

---

GENERALITES SUR LA LEUCO-ENCEPHALITE SCLEROSANTE SUBAIGUE



## INTRODUCTION.

C'est une véritable tragédie que d'assister chez un sujet qui était jusque-là en bonne santé, vif, riche de promesses, à une dégradation inéluctable de l'intelligence et de la mémoire, à l'apparition de troubles graves de la personnalité, au développement des troubles neurologiques sévères qui en font rapidement un invalide pitoyable. Drame d'autant plus effroyable qu'aucune cause apparente ne paraît l'expliquer et que l'évolution se fait vers la mort.

Cette affection, qui a pris le nom de leuco-encéphalite sclérosante subaiguë ou maladie de Van BOGAERT depuis les travaux de cet auteur belge, frappe essentiellement les enfants d'âge scolaire et plus rarement les adolescents ou adultes jeunes.

Beaucoup de travaux ont été consacrés à cette affection à travers le monde par de nombreux auteurs. Ces recherches d'ordre étiologique surtout ont trouvé leur point culminant depuis que l'on a réussi à établir une relation avec le virus de la rougeole grâce à la microscopie électronique et aux progrès de la biologie (6, 48, 74, 86, 87). On est actuellement certain de l'étiologie virale de la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë.

Douze cas de leuco-encéphalite sclérosante subaiguë ont été observés à la clinique neurologique du C. H. U. de Dakar depuis 1963 jusqu'en 1971 sur un total de près de 4.500 malades hospitalisés pendant la même période dans ce service de 60 lits, ce qui autorise à penser que l'affection est assez fréquente au Sénégal.

Les recherches d'ordre histologique, biologique et surtout sérologique, entreprises à Dakar, ont permis d'établir des rapports étroits entre la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë et le virus de la rougeole. Dans ce contexte, l'Ecole de Dakar entend apporter sa contribution à une meilleure connaissance de cette affection mondiale et spécifiquement en Afrique Noire, où les 9 premiers cas de notre série de douze ont été rapportés en 1970 devant la Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française au cours d'une séance consacrée aux "Encéphalopathies d'origine infectieuse"(18).

.../...



## HISTORIQUE. EVOLUTION DES CONNAISSANCES.

Trois grandes étapes marquent l'histoire de la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë.

### Première étape.

La première description date de 1933 et vient d'un auteur anglais, DAWSON, qui décrit des inclusions dans les neurones dégénérés d'un adolescent de 16 ans mort d'encéphalite. Il désigna l'affection sous le nom d'encéphalite à inclusion.

\* - En effet en 1933, cet auteur découvre des inclusions dans les neurones du cerveau d'un adolescent de 16 ans mort d'une affection neurologique qui débuta par des mouvements involontaires des bras et des jambes, et une perte du contrôle volontaire. Le décès du jeune homme survint au bout de 7 semaines d'évolution (24).

\* - Un an plus tard, il publie son deuxième cas : il s'agit d'une fillette de 5 ans qui présentait au début de son affection des mouvements anormaux. Ceux-ci s'aggravèrent progressivement, l'enfant devint aphasique, sombra dans la stupeur, puis survint la mort au bout de 4 mois d'évolution.

Le liquide céphalo-rachidien (LCR) est normal, de même que les inoculations pratiquées (lapin, rat, souris, singe, chien, chat et poule) sont restées négatives.

A l'examen anatomo-pathologique du cerveau, DAWSON observe des inclusions intra-nucléaires. Ces inclusions sont, disait-il, très évocatrices d'une infection à virus (25).

### Deuxième étape.

En 1939, dans un article intitulé "Panencéphalite ayant les caractères des encéphalites japonaises" (62), deux auteurs allemands, PETTE et DÖRING, décrivent une affection qui commence dans les cas graves d'une façon aiguë ou subaiguë après des prodromes plus ou moins caractéristiques : vertiges, céphalées, troubles de la conscience avec une agitation psychomotrice et parfois une confusion délirante.

.../...



Parmi les signes neurologiques, ce sont tantôt les signes pyramidaux, tantôt les signes extrapyramidaux qui prédominent. On observe des hypercinésies sous forme de myoclonies, de tremblements, de mouvements choréo-athétosiques. Il existe aussi une tendance à des attitudes bizarres ou rétractées des membres.

L'évolution de cette affection est susceptible de rémission, mais elle est fatale à plus ou moins brève échéance.

Sur le plan histologique des coupes de cerveau, les auteurs trouvent des lésions du parenchyme et de l'écorce. Ces lésions sont dominées par des infiltrats périvasculaires et nodulaires. La gliose est essentiellement une gliose à bâtonnet.

Sur le plan nosographique, PETTE groupe ces encéphalites sous le nom de panencéphalite noduleuse et les fait entrer dans le même cadre que l'encéphalite japonaise de type B, l'encéphalite américaine et celle du typhus exanthématique.

#### Troisième étape.

On en est resté là jusqu'en 1945 quand Van BOGAERT (7) rapporte trois observations d'une encéphalite qui se caractérise cliniquement par des clonies, des hypercinésies complexes, tantôt à type de crises cérébelleuses de Jackson, tantôt à type de chorée ou d'hémiballisme ou de décharge pseudo-volontaire, voire même de torsion axiale.

La désintégration psychique est grave avec aphaso-apraxy-agnosie. La rigidité dans cette affection se rapproche de la rigidité de décérébration et se généralise parfois avec opisthotonos tandis qu'apparaît une cachexie progressive qui évolue vers la mort.

Histologiquement, Van BOGAERT différencie les altérations myéliniques de celles des scléroses diffuses du type multiloculaire. L'atteinte myélinique

.../...



s'associe à une lésion corticale. L'écorce est littéralement submergée par des éléments en bâtonnet dans toutes les couches.

Le nom d'encéphalite de la substance blanche ou leuco-encéphalite a été "choisi pour bien marquer à la fois la prédilection de l'affection pour la substance blanche et la tendance sclérosante du processus". Van BOGAERT évoquait alors à son propos la possibilité d'une sclérose en plaque aiguë et le rapprochait du typhus exanthématique.

x

x

x

A la suite de ces 3 descriptions d'une même affection comme cela se confirmera après, les observations se sont multipliées. Citons pour mémoire la première observation française de THIEFFRY en 1947 (80), anglaise de ROSSANOFF la même année (71). LEBASCLE en 1956 (50) observe le 1er cas marocain, suivi de la publication de CHRISTOSOV (15). Mentionnons aussi la publication de LHERMITTE en 1950 (55). Le premier cas sénégalais a été observé en 1962 dans le service de Neurologie du C.H.U. de Dakar (Prof. H. COLLOMB et collaborateurs) (18 et 19).

Ultérieurement, la découverte d'inclusions dans les 3 formes d'encéphalite décrites ci-dessus ne permit plus de considérer les inclusions comme signe distinctif de l'encéphalite de DAWSON. Ainsi il est clair aujourd'hui que "l'encéphalite à inclusions" de DAWSON, "la panencéphalite noduleuse" de PETTE et DÖRING et "la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë" de Van BOGAERT ne représentent qu'une seule et même maladie.

.../...



GREENFIELD (36 et 37) propose ensuite d'appeler cette affection la panencéphalite sclérosante subaiguë pour bien marquer qu'il s'agit d'un processus qui frappe à la fois la substance blanche et la substance grise.

Plus encore que la clinique et l'anatomie pathologique qui ont permis d'isoler plusieurs formes, le diagnostic de la maladie est actuellement basé sur l'électroencéphalogramme et la biologie.

L'intérêt mondial actuel de la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë est d'ordre étiologique, car jusqu'à ces dernières années l'étiologie de cette affection est restée mystérieuse. Si beaucoup de progrès ont été réalisés dans la recherche étiologique, c'est grâce à la microscopie électronique et à la biologie.



D E U X I E M E    C H A P I T R E

-----

DIAGNOSTIC CLINIQUE DE LA LEUCO-ENCEPHALITE SCLEROSANTE SUBAIGUE



Rappel de diagnostic clinique.

- La leuco-encéphalite sclérosante subaiguë ou LESS est une maladie neurologique évoluant sur un mode subaigu et qui atteint en général les enfants de 4 à 16 ans avec un rapport M/F de 2,5/1, selon les statistiques américaines et françaises, c'est-à-dire qu'elle frappe deux fois et demie plus de garçons que de filles.

Elle est exceptionnelle avant 4 ans ; quelques cas sont décrits chez des sujets de plus de 16 ans et même chez l'adulte (WENDER) (85). Le diagnostic clinique repose sur la symptomatologie clinique et l'électro-encéphalogramme.

- A la lumière des descriptions faites à travers le monde depuis DAWSON, PETTE et DÖRING, Van BOGAERT, GREENFIELD, une synthèse peut être réalisée, faisant ressortir que la symptomatologie clinique de la LESS est assez bien stéréotypée.

HASAERTS Van GEERTRUYDEN (39) a bien étudié les caractères et étapes de la détérioration psychique dans cette maladie. ZENNER (88) rapporte de son côté les formes régressives et l'évolution lente de l'affection.

- Entre 1948 et 1968, des électroencéphalographistes, surtout RADERMECKER (68), COBB (16 et 17), LOMBROSO (56), nous ont appris à reconnaître l'aspect très particulier des tracés de ces malades atteints de LESS avec les complexes périodiques et synchrones.

A. - La symptomatologie clinique.

On peut schématiquement en distinguer 3 stades.

1) - Le début est le plus souvent progressif, parfois brutal.

Il est marqué par :

- l'apparition des troubles psychiques : l'enfant est atteint de troubles de caractère, du comportement et bientôt le déficit intellectuel progressif est reconnu à la baisse du rendement intellectuel, au ralentissement des acquisitions ou à la diminution du rendement scolaire.

- Des convulsions motivant l'examen neurologique. Les convulsions ont en général l'allure de crises d'épilepsie généralisée.

.../...



- Des céphalées parfois précédées ou accompagnées de vertiges et une perte de tonus postural avec chute brutale.

- Un déficit moteur d'un membre ou d'un hémicorps peut inaugurer le début de la maladie. On peut trouver à l'examen une dyspraxie, de l'abasia, un trouble de la vision, ou déjà observer quelques myoclonies des membres.

Dès ce stade, l'examen électroencéphalographique et le titrage des anticorps anti-rougeole peuvent orienter le diagnostic alors que la biopsie cérébrale précoce risque de ne montrer que des lésions d'encéphalite non spécifique.

L'évolution se poursuit lentement durant des semaines ou des mois après le début des troubles. Les troubles psychiques s'accroissent avec réduction du stock verbal, puis perte des acquisitions récentes. L'enfant devient lent dans ses mouvements.

On entre dans la deuxième phase caractérisée par l'apparition des mouvements anormaux : c'est la phase d'état.

## 2) - Phase d'état.

Les signes sont évidents : aux troubles psychiques et intellectuels en évolution viennent s'ajouter des mouvements anormaux. Ce sont :

- des myoclonies : localisées d'abord à une partie de membre, à un membre, à la face, ou au tronc, elles peuvent se généraliser et prendre le type de décharges brutales axiales ou prédominer sur un hémicorps.

Elles ont la propriété de se répéter rythmiquement avec une fréquence régulière de 4 à 12 par minute. Elles sont exagérées pendant les mouvements et disparaissent pendant le sommeil.

- Des mouvements anormaux plus complexes incluant des mouvements choréiques et athétosiques, un hémiballisme.

- Les bras et les jambes peuvent être en hyperflexion avec rigidité et hypertonicité de toute la musculature du squelette. Il existe une hyper-réflexivité ostéotendineuse. La rigidité dans la LESS s'accompagne d'une

.../...



attitude en opisthotonos et se rapproche de la rigidité de décérébration.

On a décrit des crises cérébelleuses de Jackson (L. Van BOGAERT), un syndrome confusionnel, un délire.

La conscience s'affaiblit, l'enfant est désorienté et ne peut plus communiquer avec son entourage ; parfois il est aveugle : cécité corticale.

A ce stade, LEEG est caractéristique et montre des bouffées paroxysmiques lentes rythmiques, bilatérales et synchrones.

### 3) - Evolution.

La déchéance psychique est grave avec aphaso-apraxo-agnosie. L'enfant est grabataire. Les myoclonies, après être passées par un maximum, s'estompent au cours de l'évolution puis disparaissent. On entre plus ou moins rapidement dans le stade terminal, où le malade est dément dans un tableau de décortication.

Des troubles végétatifs apparaissent, attestant d'une atteinte sous-thalamique : poussées hyperthermiques, sueurs profuses, troubles du rythme cardiaque et de la respiration, rash fugaces.

A ce stade, le tracé EEG montre une désorganisation complète, devient plat : les complexes périodiques s'estompent puis disparaissent. La biopsie peut ne plus montrer de lésions spécifiques.

Les troubles de la déglutition apparaissent, entraînant une dénutrition. C'est le stade terminal. Le malade devient cachectique, les membres repliés sur le corps dans un état de rigidité intense. La mort survient dans le coma, par arrêt respiratoire ou par collapsus cardiovasculaire, parfois hâtée par une infection intercurrente.

La maladie évolue en général d'un seul tenant et dure en moyenne neuf mois, mais on a décrit des évolutions aussi rapides que trois mois et aussi longues que dix ans. Dans ces cas, des rémissions suivies de reprises évolutives ont été notées.



D'exceptionnelles observations, concernant de jeunes adultes, où le diagnostic certain a pu être établi à l'EEG et au cours d'une biopsie cérébrale, ont évolué vers une guérison avec quasi-normalisation des tracés électriques et reprise d'activité, compte tenu d'une sévère détérioration intellectuelle (ZENNER) (88).

#### B. - L'électroencéphalogramme.

Les aspects électroencéphalographiques si particuliers de la leucoencéphalite sclérosante subaiguë demeurent d'un haut intérêt diagnostique. Différents travaux entre 1948 et 1968 en ont précisé peu à peu les caractéristiques et affirmé l'originalité.

- RADERMECKER (68), le premier, individualise le tracé EEG dans la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë. Il décrit les complexes périodiques typiques. Pour lui, le tracé de fond devient de plus en plus lent, aboutissant à la désorganisation complète. Il étudie en même temps l'effet de diverses stimulations sur le tracé.

- COBB (16 et 17) trouve que les bouffées paroxystiques lentes périodiques sont suivies d'une dépression du rythme de fond qui est longtemps conservé. Il met l'accent sur le synchronisme habituel des clonies et des paroxysmes électroencéphalographiques. Pour lui, les stimuli sont sans effet sur le tracé.

- PAMPIGLIOME (58) s'intéresse à l'étude myographique au cours de la LESS et trouve que la décharge paroxystique correspond à une phase de relaxation involontaire du tonus précédée et suivie d'un niveau tonique plus élevé.

FEMYO et HASZNOS (29) étudient l'action des drogues sur les complexes et confirment par ailleurs le peu d'action des stimuli extéroceptifs.

- POOLE (66) note les modifications imprimées par le rythme cardio-respiratoire sur les complexes.

.../...



- LOMBROSO (56) fait d'importantes remarques sur les décharges paroxystiques périodiques.

Valeur diagnostique de l'enregistrement électrique dans la panencéphalite sclérosante subaiguë.

L'aspect si particulier de l'électroencéphalogramme de la panencéphalite sclérosante subaiguë est-il spécifique ? Beaucoup d'auteurs n'ont pas manqué de le contester.

- En effet, des aspects périodiques ont été décrits par ALAJOUANINE (1) et collaborateurs dans les épilepsies d'origine inflammatoire, méningite tuberculeuse en particulier. COBB et HILL (17) soulignent les aspects voisins de l'électroencéphalogramme post-critique (après sismothérapie). Ces types de tracé ont été rencontrés dans des lésions focales, dans le syndrome de Creutzfeld-Jacob, dans des encéphalites toxiques, dans des abcès de cerveau.

- Plus récemment des auteurs comme CARELS (13), COBB (16), ont insisté sur la possibilité d'apparition de tels phénomènes périodiques dans l'épilepsie myoclonique d'Unverricht et les lipidoses, en particulier la maladie de Tay-Sachs.

- Nous avons observé des aspects périodiques rapidement régressifs très voisins de ceux de la panencéphalite sclérosante subaiguë dans un cas de neuropaludisme affirmé par la positivité de la goutte épaisse et dans une encéphalite de la rougeole.

Cependant pour RADERMECKER et COBB, les aspects décrits dans ces diverses affections n'ont jamais les caractéristiques exactes des grapho-éléments de la panencéphalite sclérosante subaiguë. En raison de la grande variabilité morphologique des complexes chez les divers malades "ce qui caractérise l'électroencéphalogramme de la panencéphalite sclérosante subaiguë c'est la constance de forme et de périodicité des complexes dans un même enregistrement et leur relation coup pour coup avec les secousses motrices si elles coexistent".



## ETUDE CLINIQUE DE LA LESS à DAKAR

-----

### I - RESUME DES OBSERVATIONS.

Le résumé des 12 observations de LESS selon la chronologie d'hospitalisation à la clinique neurologique du C.H.U. de Dakar est d'abord présenté.

Observation n° 1 - A.. K.. - Jeune fille de 12 ans, Sénégalaise - Sarakolé 1963. - D 3470.

Le début de la maladie est brutal, 6 mois avant l'hospitalisation, marqué par : des céphalées, des mouvements anormaux et une détérioration mentale.

Ce tableau s'aggrave rapidement : état démentiel avec perte totale de toutes les acquisitions et du langage, décharges toniques et cloniques, myoclonies faciales ; il existe une hypotonie généralisée contrastant avec une hyper-réflexivité ostéotendineuse.

Le tracé électroencéphalographique est caractéristique : outre la désorganisation du rythme alpha, la présence de rythmes lents delta polymorphes, il existe des bouffées paroxystiques lentes rythmiques.

Le fond d'oeil est normal, de même que le liquide céphalo-rachidien et l'encéphalographie gazeuse fractionnée (EGF).

L'évolution se fait d'abord vers une amélioration : récupération partielle des fonctions élémentaires et du langage, et atténuation des mouvements anormaux. Puis survient une aggravation avec hypertonie anormale type rigidité de décérébration, en même temps que disparaissent les mouvements anormaux.

La malade meurt en coma hyperthermique 7 mois et  $\frac{1}{2}$  après le début de la maladie.



Observation n° 2. - J.. A.. - Jeune homme de 16 ans, libanais.

1965. - D 5340.

Le début de la maladie est progressif, 6 mois avant l'hospitalisation, marqué par :

- des troubles du comportement,
- des céphalées.

Progressivement le tableau se complète avec de gros troubles psychiques et des mouvements anormaux. Ce sont des troubles intellectuels de la mémoire et du jugement, des troubles du langage et de l'écriture, des troubles praxiques et gnosiques, bref une régression nette de toutes les acquisitions, et des décharges cloniques intéressant l'hémicorps droit. On note une hypertonie droite avec hyper-réflexivité ostéotendineuse du même côté.

L'évolution, d'abord stationnaire, se fait ensuite vers l'aggravation : apparition de crises toniques et amyotoniques, des crises d'enroulement. Il s'ensuit une amélioration progressive avec récupération des fonctions intellectuelles, puis des acquisitions, les mouvements anormaux disparaissent aussi.

L'électroencéphalogramme, non évocateur au début, ne deviendra caractéristique que trois mois plus tard avec l'apparition des complexes périodiques et synchrones sur le tracé alors que le rythme alpha reste conservé.

Le fond d'oeil est normal, de même que le LCR et les examens neuro-radiologiques : artériographies carotidiennes gauche et droite (ACG et ACD), encéphalographie gazeuse fractionnée (EGF).

Actuellement le malade est en rémission clinique complète depuis 5 ans avec quasi-normalisation du tracé EEG, ceci donne l'impression d'une guérison vraie. Il est régulièrement suivi dans le service de Neurologie.



Observation n° 3. - F.. K.. D.. - Jeune fille de 15 ans, Sénégalaise Wolof.  
1967. - D 7356.

Le début de la maladie est brutal, 3 mois avant l'hospitalisation, marqué par des crises d'épilepsie grand mal.

Rapidement apparaissent un syndrome confusionnel avec désorientation temporo-spatiale (la malade déambulait en chantant et se perdant même dans sa chambre), une régression intellectuelle progressive, puis des troubles statiques et toniques, des mouvements anormaux à type de décharges cloniques localisées à l'hémicorps droit. Il existe une hyper-réflexivité ostéotendineuse.

Le tracé EEG évoque une leuco-encéphalite sclérosante subaiguë : existence de bouffées paroxystiques lentes rythmiques et synchrones, outre un rythme delta polymorphe.

Le fond d'oeil est normal.

Le liquide céphalo-rachidien est normal.

Après une phase d'agitation et d'opposition, l'évolution se fait vers une importante amélioration transitoire des signes psychiques et neurologiques suivie d'aggravation avec des crises grand mal.

Le décès survient dans le coma profond 6 mois et  $\frac{1}{2}$  après le début apparent de la maladie.



Observation n° 4. - I.. D.. - Garçon de 11 ans, Sénégalais wolof.

1967.-D 7371.

Le début de la maladie, progressif et survenu 8 mois avant l'hospitalisation, est marqué par : une baisse du rendement scolaire, des chutes brutales, une perte de connaissance et des mouvements anormaux.

Les troubles psychiques deviennent rapidement importants avec perte des acquisitions, en même temps qu'il apparaît des mouvements choréiformes, des crises amyotoniques, des myoclonies des doigts. Le tonus et les réflexes sont normaux.

L'EEG n'est pas caractéristique à l'entrée : le rythme alpha est très rare, il n'y a pas de complexes. Dix jours plus tard, le tracé EEG devient typique et évoque la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë : présence de complexes rythmiques, périodiques et synchrones, le rythme alpha est absent ; on observe des pointes ondes bisynchrones.

Le fond d'oeil est normal.

Le liquide céphalo-rachidien et

l'encéphalographie gazeuse fractionnée (EGF) sont normaux.

L'évolution se fait vers l'aggravation avec conservation d'une vie purement végétative, apparition d'une hypertonie généralisée et d'une hyper-réflexivité ostéotendineuse. Les mouvements anormaux régressent, puis disparaissent. Le malade meurt dans un état de déchéance psychique et physique complète 22 mois après le début de la maladie.



Observation n° 5. - H.. G.. - Garçon de 11 ans, libanais.

1967. - D 7917.

Le début de la maladie est progressif, 6 mois avant l'hospitalisation, marqué par des céphalées, des troubles psychiques à type de troubles de l'humeur et quelques mouvements anormaux.

Progressivement le tableau se complète de troubles intellectuels avec régression des acquisitions, de troubles de l'affectivité ; le malade présente un onirisme terrifiant d'aspect schizophrénique, des décharges toniques, des décharges cloniques généralisées, quelques troubles cérébelleux et des absences. Il existe une hyper-réflexivité ostéotendineuse sans trouble du tonus.

L'EEG, non caractéristique à l'entrée, ne sera évocateur de la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë que deux mois plus tard : complexes typiques apparus pour la première fois sous hyperpnée alors que le rythme alpha reste encore conservé. Il existe des rythmes thêta delta polymorphes au début.

Le fond d'oeil est normal, de même que le liquide céphalo-rachidien et les examens neuro-radiologiques pratiqués : ACD, ACG et EGF.

L'évolution se fait vers une démence progressive en 2 mois avec aphaso-apracto-agnosie après une phase de labilité de l'humeur accompagnée de réaction d'agressivité. Il apparaît une hypertonie anormale de type rigidité de décérébration.

Le décès survient 17 mois après les premiers signes de la maladie.



Observation n° 6. - M.. N'D.. - fille de 15 ans, Sénégalaise wolof.

1969. - D 9248.

Le début de la maladie, qui remonte à 16 mois avant l'hospitalisation, est progressif marqué par :

- une régression des fonctions intellectuelles,
- des mouvements anormaux,
- la survenue de crises d'épilepsie généralisée grand mal.

Les troubles psychiques deviennent vite importants avec perte des acquisitions, troubles du comportement et de l'humeur. On observe des mouvements anormaux à type de décharges cloniques à maximum droit et des décharges toniques. Il existe une hyper-réflexivité ostéotendineuse sans trouble du tonus.

L'EEG est caractéristique de la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë : présence de bouffées paroxystiques lentes rythmiques, synchrones.

Le fond d'oeil est normal.

Le liquide céphalo-rachidien est normal.

Cependant l'immuno-électrophorèse montre une élévation des IgG dans le sérum, la présence des IgA et une hétérogénéité des IgG dans le liquide céphalo-rachidien.

Alors que l'évolution se fait vers une aggravation, la malade sort après trois mois d'hospitalisation. Elle serait décédée. La durée de la maladie est supérieure à 19 mois.



Observation n° 7. - S.. G.. - Garçon de 4 ans, Dahoméen.

1969. - D 9303.

Le début de la maladie est brutal, 4 mois avant l'hospitalisation, marqué par :

- des céphalées,
- un onirisme terrifiant,
- une détérioration intellectuelle
- et des mouvements anormaux.

Il s'ensuit une régression des acquisitions avec langage inexplorable, des crises amyotoniques, des décharges cloniques. Le tonus et les réflexes sont normaux.

L'EEG est caractéristique de la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë : présence de complexes typiques, périodiques et synchrones, le rythme alpha est absent ; il existe des ondes delta polymorphes.

Le fond d'oeil est normal.

Le liquide céphalo-rachidien et l'artériographie carotidienne gauche sont normaux.

L'immuno-électrophorèse montre une hétérogénéité des IgG et des IgM dont l'augmentation atteint 2 fois le taux normal dans le sérum, une hétérogénéité des IgG dans le liquide céphalo-rachidien.

Il existe des signes radiologiques d'hypertension intracrânienne sur les clichés de radiographie standard du crâne : disjonction des sutures et impressions digitiformes. Ceci donne l'illusion d'une tumeur cérébrale : forme pseudo-tumoral de la LESS.

L'évolution de la maladie s'est faite vers l'aggravation rapide avec vie purement végétative, une hypotonie. Cette évolution est émaillée de 2 crises convulsives généralisées grand mal.

La mort survient 6 mois après le début de la maladie.



Observation n° 8. - M.. S.. - Fille de 11 ans, Sénégalaise - Sérère.

1969. - D 9672.

Le début de la maladie, qui remonte à 4 mois avant l'hospitalisation, est progressif, marqué par un déficit moteur du membre inférieur droit, des troubles du langage et des mouvements anormaux.

Puis surviennent une régression des facultés intellectuelles, une régression des acquisitions avec réduction du langage. On observe des décharges cloniques et des myoclonies faciales. Il existe une hypertonie et une hyper-réflexivité ostéotendineuse.

L'EEG est caractéristique dès l'entrée : existence de complexes typiques, périodiques et synchrones.

Le fond d'oeil est normal. L'encéphalographie gazeuse fractionnée (EGF) et le liquide céphalo-rachidien sont normaux.

L'immuno-électrophorèse montre cependant une augmentation des IgG dans le liquide céphalo-rachidien.

L'évolution se fait vers une amélioration intellectuelle transitoire avec récupération du langage ; les décharges toniques, apparues entre-temps, persistent longtemps. Les myoclonies, après être passées par un maximum, disparaissent.

La malade meurt dans la déchéance psychique et physique 18 mois après le début de la maladie.



Observation n° 9. - D.. B.. - Jeune homme de 22 ans, Sénégalais - Toucouleur.

1969. - D 9927.

Le début, un mois avant l'hospitalisation, est brutal marqué par des céphalées, des vertiges et une hémiplégie gauche totale rapidement progressive.

Ceci est suivi d'une détérioration rapide des fonctions intellectuelles, régression de toutes les acquisitions, troubles du comportement, et des hallucinations visuelles. On observe des mouvements anormaux à type de décharges toniques de l'hémicorps gauche majorées au membre supérieur, une hémiplégie gauche totale avec paralysie du 3ème nerf crânien droit.

L'EEG ne devient évocateur de la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë qu'un mois et demi plus tard lorsqu'apparaissent des complexes typiques périodiques et synchrones accompagnés d'une dépression du rythme alpha.

Le fond d'oeil, d'abord oedémateux, devient ensuite normal. L'EGF et l'ACD sont normales, de même que le LCR. L'immuno-électrophorèse dans le sérum montre une augmentation des IgM qui atteignent le double du taux normal.

L'évolution se fait à partir du 5e mois par une amélioration avec récupération des acquisitions, atténuation des troubles psychiques et moteurs. Actuellement le malade se trouve en rémission clinique prolongée. Il fait l'objet d'une surveillance dans le service de Neurologie.



Observation n° 10. - M..C.. - Garçon de 14 ans, Libanais.

1970. - D 474 N.

Le début de la maladie, un an et demi avant son hospitalisation dans le service de Neurologie de FANN, est marqué par des chutes brutales, une régression des acquisitions avec baisse du rendement scolaire, des troubles de l'humeur à type d'énervement, d'irascibilité.

Puis sont apparues les myoclonies ; d'abord localisées au membre supérieur droit, elles vont se généraliser à tout le corps. On note des crises convulsives généralisées, une hypertonie, une hyper-réflexivité ostéotendineuse. Le perte des acquisitions devient totale.

L'EEG est caractéristique de la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë : existence de décharges paroxystiques périodiques, bilatérales, bisynchrones.

Le fond d'oeil est normal de même que le liquide céphalo-rachidien.

L'immuno-électrophorèse montre une augmentation des IgG avec hétérogénéité dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

L'évolution se fait vers l'aggravation : l'enfant devient grabataire avec des accès de rigidité de décérébration. La dénutrition est consécutive aux troubles de la déglutition apparus plus tard ; la respiration devient encombrée. Et le malade meurt dans le coma environ 2 ans après le début apparent des signes.

N.B. : Ce malade a été auparavant hospitalisé à Paris, à Genève et à Beyrouth pour la même affection.



Observation n° 11. - F.. D.. - Garçon de 6 ans, Dahoméen.

1971. - D 729 N.

Le début de la maladie, apparemment brutal, remonte à 15 mois avant l'hospitalisation, marqué par :

- des céphalées occipitales,
- des chutes brutales avec affaissement de tout le corps survenant même en position assise.

Puis on observe la survenue de crises convulsives, de mouvements anormaux à type de myoclonies intéressant la face et les membres supérieurs. Il existe une détérioration mentale, une perte progressive du stock verbal, des hypercinésies complexes périodiques intéressant tout le corps, des spasmes en flexion. Le tonus est variable : tantôt hypotonie, tantôt hypertonie, sans trouble des réflexes ostéotendineux.

L'enfant devient grabataire dans un état de dénutrition quelques semaines avant son hospitalisation. L'évolution est émaillée de crises convulsives généralisées grand mal, persistance de mouvements anormaux, apparition de myoclonies des membres inférieurs.

Les tracés EEG évoquent une leuco-encéphalite sclérosante subaiguë : outre l'absence du rythme alpha et la présence de nombreux rythmes lents delta polymorphes, le tracé est caractérisé par des décharges paroxystiques périodiques et synchrones.

Le liquide céphalo-rachidien est normal.

Le fond d'oeil est normal.

L'immuno-électrophorèse montre une augmentation des IgG dans le sérum, une hétérogénéité des IgG dans le LCR.

Il n'y a pratiquement ni amélioration, ni aggravation notable après 8 mois d'hospitalisation. Le malade sort en décembre 1971 dans cet état sur demande de la maman.



Observation n° 12. - F... C... - Fille de 12 ans, Malienne.

1971. - D 804 N.

Le début de la maladie est progressif marqué par :

- une détérioration intellectuelle avec baisse du rendement scolaire,
- des chutes brutales de plus en plus fréquentes avec affaïssement de tout le corps.

Le tableau clinique va se compléter par une réduction progressive du stock verbal, des mouvements anormaux : mouvements toniques intéressant les membres, myoclonies segmentaires, et des crises convulsives généralisées grand mal. L'enfant devient grabataire. Il existe une hypertonie pyramidale diffuse entraînant une flexion permanente des membres et des doigts, une hyper-réflexivité ostéotendineuse.

L'EEG est caractéristique dès l'entrée, évoquant une leuco-encéphalite sclérosante subaiguë : existence de bouffées paroxystiques synchrones périodiques sur un rythme de fond irrégulier.

Le fond d'oeil et le LCR sont normaux. Cependant l'immuno-électrophorèse montre une augmentation considérable des IgG dans le sang et le LCR.

L'évolution est émaillée de crises convulsives généralisées, de crises amyotoniques périodiques et d'opposition. Puis survient une amélioration progressive caractérisée par un espacement des crises et des chutes, une récupération des acquisitions avec reprise même de la marche et diminution importante de l'hypertonie.

Sur la demande de la famille l'enfant est alors évacuée à nouveau au Mali.



## II - CONSIDERATIONS GENERALES

### \* - Fréquence - Antécédents.

Les douze observations de leuco-encéphalite sclérosante subaiguë ont été recueillies entre 1963 et 1971 à la Clinique Neurologique du C.H.U. de Dakar sur un total de près de 4.500 malades hospitalisés pendant la même période dans ce service.

Il est en fait très difficile de se faire une opinion exacte de la fréquence réelle de cette maladie. Cependant il est intéressant de constater :

- que les douze malades ont eu une rougeole de gravité variable quelques années auparavant,
- que la rougeole sévit au Sénégal comme partout en Afrique sous forme d'épidémies touchant la population infantile, qu'elle est grave, s'accompagnant d'une mortalité élevée, car survenant chez des enfants souvent malnutris au moyens de défense moindre.

### \* - Sexe.

La leuco-encéphalite sclérosante subaiguë frappe plus le sexe masculin que le sexe féminin : on observe sept garçons sur douze cas, alors que les statistiques américaines donnent deux fois et demie plus de garçons que de filles.

La prédominance d'atteinte notée chez les sujets de sexe masculin est reconnue partout.

### \* - Age.

La leuco-encéphalite sclérosante subaiguë atteint essentiellement les enfants d'âge scolaire, exceptionnellement les sujets d'âge pré-scolaire et les adultes jeunes.

.../...



Ainsi sur les douze cas, dix ont un âge compris entre 6 et 16 ans, avec prédominance à 11 ans. En effet, trois de nos malades avaient 11 ans au moment de leur hospitalisation.

Un seul sujet avait 22 ans, et un autre avait 4 ans.

\* - Provenance - Habitat.

Neuf de nos malades vivent au Sénégal (six sont sénégalais). Deux sont originaires du Dahomey (observations 7 et 11). Une vient du Mali (observation 12).

Tous ces malades ont un habitat urbain ou semi-urbain, côtier ou sur un estuaire. Ils sont de diverses classes sociales, aisées ou nécessiteuses.



### III - SIGNES CLINIQUES

Ces douze observations ne présentent pas de caractéristiques cliniques majeures différentes de celles rapportées ailleurs, si ce n'est du point de vue nosologique.

Cependant dans deux cas, la longue évolution avec amélioration nette est particulière.

#### A - Les signes de début.

- Le début est progressif, 7 fois, sous forme d'une détérioration intellectuelle, d'une régression des acquisitions, de troubles du langage avec réduction du stock verbal.

- Il est brutal, 5 fois, marqué par des céphalées, des crises convulsives généralisées, une hémiplégie, et des hallucinations visuelles terrifiantes.

Dans tous les cas, les troubles psychiques s'installent rapidement et il s'y mêle très vite des mouvements anormaux. Ceux-ci constituent le deuxième grand signe de la maladie.

Le diagnostic d'hospitalisation a cependant été deux fois celui d'un syndrome d'hypertension intra-crânienne avec céphalées, oedème papillaire dans un cas, déhiscence des sutures et impressions digitiformes à la radiographie du crâne dans l'autre. Ceci donne alors l'illusion d'une néoformation intra-crânienne. En réalité, c'est la forme pseudo-tumorale de la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë, car ce mode de début à type de syndrome d'hypertension intra-crânienne est bien connu et décrit par bon nombre d'auteurs à travers le monde [CRISTI (23), GLOWACKI et Van BOGAERT (35) ].

.../...



B - Période d'état.

Elle est dominée par deux ordres de signes :

- des troubles psychiques ;
- des mouvements anormaux, auxquels s'associent quelques autres troubles neurologiques d'importance variable.

1) - Les troubles psychiques.

a) - L'atteinte des fonctions intellectuelles est toujours importante,

soit qu'elle existe d'emblée au moment de l'hospitalisation, soit qu'elle se constitue très rapidement.

Elle est l'un des éléments fondamentaux du tableau clinique. On observe toujours une détérioration du langage sous forme d'une réduction, d'une perte du stock verbal, d'une disparition totale avec persistance de quelques cris inarticulés.

Les fonctions gnosiques et praxiques sont de même très précocement altérées. Le malade devient rapidement incapable de se nourrir, de s'habiller, d'utiliser les objets courants.

Au milieu de cette détérioration globale, les fonctions neuro-végétatives sont au contraire bien conservées, ainsi que la déglutition et même la mastication.

b) - Les troubles de l'humeur sont plus rares, mais paraissent

signalés plus fréquemment comme mode de début de l'affection. L'enfant devient moins affectueux, plus irascible ; il présente des réactions de colère et d'impulsivité vis-à-vis de son entourage.

.../...



c) - Troubles du comportement.

Chez tous les sujets atteints, il apparaît avec la détérioration des fonctions intellectuelles, un état d'indifférence, d'apathie ou de prostration.

Une malade (observation n° 3) présentait un état confusionnel ; elle déambulait en chantant et criant, se perdant dans sa chambre.

2) - Les mouvements anormaux.

a) - Les mouvements toniques et cloniques à type de décharges brutales axiales ou prédominant sur un hémicorps sont les mouvements les plus caractéristiques. Ceci a été noté dans 10 cas. Il s'agit de brusques clonies à type d'embrassement pour les membres supérieurs, avec adduction et rotation interne des 4 membres.

Ces décharges toujours périodiques intéressent aussi la musculature de la face et de la nuque, et s'accompagne d'une petite flexion ou au contraire d'une extension de la tête ; la face se contracte, la mâchoire inférieure s'entrouvre, les paupières se ferment.

En position debout, ces décharges toujours très brèves bloquent la marche, provoquant un déséquilibre. Lorsqu'elles prédominent sur un hémicorps, elles provoquent une ébauche d'enroulement du corps sur lui-même.

b) - Des myoclonies vraies, parcellaires, sont notées trois fois. Elle intéressent soit quelques doigts, soit partiellement la face.

c) - Des crises amyotoniques avec effondrement brutal et complet du tonus musculaire sont observées au cours de l'évolution de l'affection chez trois malades.

.../...



Elles se caractérisent comme une perte totale de tout le tonus entraînant une chute. Le malade se relève presque aussitôt. Leur répétition périodique, une à plusieurs fois par minute, interdit toute station debout.

Cette perte de tonus postural avec chute brutale peut être observée comme mode de début de l'affection.

d) - Des crises convulsives tonico-cloniques généralisées ont parfois émaillé l'évolution de la maladie chez cinq malades.

e) - Des mouvements d'allure choréiforme ont persisté pendant très longtemps chez un enfant ne présentant pas de décharges paroxystiques cloniques mais des crises amyotoniques et quelques clonies des doigts (observation n° 4).

### 3) - Signes neurologiques associés.

Ils consistent en :

- une hémiplogie gauche totale avec paralysie de la 3e paire crânienne ;
- des troubles du tonus à type d'hypotonie une fois, d'hypertonie 3 fois ; dans un cas, le tonus est variable : tantôt hypotonie, tantôt hypertonie ;
- hyper-réflexivité ostéotendineuse dans 8 cas sur 12 ;
- des troubles cérébelleux une fois ;
- un syndrome d'hypertension intra-crânienne deux fois ;
- hallucinations visuelles dans un cas.

En général, l'association des troubles psychiques et des mouvements anormaux chez un enfant d'âge scolaire fait soupçonner le diagnostic de leuco-encéphalite sclérosante subaiguë qui est confirmé par l'EEG.

.../...



#### IV - EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

Nous parlerons des examens neuro-radiologiques, de la biologie du LCR et du sérum.

##### - Examens neuro-radiologiques.

L'encéphalographie gazeuse fractionnée (EGF) et les artériographies carotidiennes (ACD et ACG) ont toujours été normales chaque fois qu'elles ont pu être pratiquées.

La radiographie standard du crâne a montré dans un cas des signes radiologiques d'hypertension intracrânienne : disjonction des sutures et impressions digitiformes.

##### - Biologie du LCR et du sérum.

Le liquide céphalo-rachidien a été examiné dans tous les cas. La cytologie et le taux des protéines ont toujours été normaux. Dans 4 cas cependant, le taux des protéines est à la limite supérieure de la normale avec 0,40g/l. Quant à la cytologie, elle n'a jamais dépassé 3 éléments par millimètre cube.

Dans le sérum, l'immuno-électrophorèse des protéines, pratiquée dix fois, est normale 4 fois. Elle montre une augmentation des immunoglobulines M (IgM) une fois, une hétérogénéité avec élévation des immunoglobulines G (IgG) 5 fois et augmentation des IgM dans un des cas.

Dans le LCR, l'immuno-électrophorèse est normale dans trois cas. On note une augmentation avec hétérogénéité des IgG dans six cas et la présence d'IgA une fois.



Les perturbations sont toujours plus franches dans le LCR que dans le sang. Une fois elles se sont trouvées isolées dans le liquide céphalo-rachidien.

En conclusion, les examens neuro-radiologiques et la biologie du liquide céphalo-rachidien et du sérum ne nous apportent pas d'éléments particuliers, si ce n'est cette augmentation avec hétérogénéité des immunoglobulines G qui semble assez fréquente.

C'est à l'électroencéphalogramme que l'on s'adresse pour étayer le diagnostic de leuco-encéphalite sclérosante subaiguë. Il constitue ainsi un examen capital.



## L'ELECTROENCEPHALOGRAMME

-----

Des électroencéphalogrammes ont été pratiqués régulièrement chez ces 12 malades pendant toute la durée de leur hospitalisation à des intervalles allant de 10 à 20 jours environ. Le malade apparemment guéri (observation n°2) est également l'objet d'une surveillance électroencéphalographique périodique, de même que le 9e cas qui se trouve en rémission prolongée depuis 1970.

Les principales caractéristiques électroencéphalographiques de ces divers malades sont résumées dans une étude réalisée par H. COLLOMB et collaborateurs (19).

## ANALYSE DES TRACES ELECTRIQUES ET COMMENTAIRES

-----

### - Le tracé de fond.

Classiquement le tracé de fond de la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë suivant RADERMECHER et POSEN (67) devient de plus en plus lent avec ou sans fluctuation, aboutissant à la désorganisation complète. Les malades qui ont pu être suivis jusqu'à leur décès ou jusqu'à une période très proche de leur décès n'ont pas failli à ce principe. Deux d'entre eux ont eu cependant un rythme de fond alpha conservé très longtemps, ce qui rejoint le point de vue de COBB.

Sur ce tracé de fond, surviennent de façon plus ou moins tardive après le début clinique de la maladie des bouffées de haut voltage (250 à 400 volts) de fréquence lente (1 à 2 c/s). Ces bouffées subissent la même désorganisation que le tracé au cours de l'évolution.



- L'aspect des complexes.

Classiquement ils sont constitués d'un élément rapide, une pointe, pointe lente di - ou polyphasique précédant une bouffée d'éléments lents d'amplitude décroissante. Chez certains de nos malades, le complexe est constitué par des éléments rapides de grande amplitude (6 - 7 c/sec) mais la plupart du temps l'élément rapide prémonitoire semble absent.

Les bouffées pour des auteurs comme COBB et HILL (17) sont suivies d'une dépression du rythme de fond. Ce phénomène n'a jamais semblé apparent chez nos malades. Le rythme de fond lorsqu'il est conservé est de bonne amplitude immédiatement après les complexes.

Les bouffées sont bilatérales, synchrones et symétriques. Ce fait a été rencontré dans 11 cas sur 12 et encore pour le 9e cas, où le début était à prédominance hémisphérique gauche, l'asymétrie est apparue rapidement. Cette asymétrie est rapportée comme étant fréquente par COBB (16) et rend aléatoire le diagnostic pouvant faire évoquer des affections qui ont été envisagées plus haut.

La durée des bouffées est assez variable, elle ne semble pas dépasser 2 secondes avec une moyenne aux environs de 1,5c/sec. Pour COBB, cette durée varie entre 0,9 et 2,9 sec.

- La périodicité des bouffées est la caractéristique principale de l'affection.

L'intervalle devient classiquement de plus en plus court.

Chez un de nos malades cet intervalle était très long au début de la maladie (80 secondes) pour descendre ensuite de 5 à 15 secondes. Si exceptionnellement cet intervalle a une régularité du métronome, dans tous les cas l'aspect périodique moins régulier reste toujours très caractéristique.

.../...



Cette périodicité a tendance à s'atténuer avec l'évolution, le plus souvent fatale de l'affection, aboutissant à la désorganisation du tracé. Parfois elle peut se constituer progressivement sur un tracé d'encéphalite banale ; d'autres fois, la périodicité apparaît d'emblée à une phase ultérieure de la maladie, les tracés antérieurs étant banalement altérés.

- Les stimulations diverses qui n'ont pas été pratiquées chez tous les malades ont suivant les auteurs un effet variable. Selon RADERMECKER (68), elles peuvent décaler les complexes qui reprennent leur périodicité ou être rigoureusement sans effet. Signalons le cas d'une de nos observations où les complexes sont apparus pour la première fois uniquement sous hyperpnée.

L'action des stimuli sensoriels est en fait très variable (stimuli lumineux, auditifs, douloureux) ; ils sont le plus souvent sans effet ; ils auraient parfois un aspect révélateur.

- Les modifications imprimées par le rythme cardio-respiratoire sur les bouffées ont été étudiées par POOLE (66). Nous n'avons pas noté de modifications particulières en ce domaine chez nos malades où l'électrocardiogramme a été en même temps enregistré.

- L'action des drogues sur les complexes a été bien étudiée par FEMYO et HASZNOS (29). Ils constatent l'absence des rythmes rapides après l'administration de barbituriques, l'apparition de potentiels convulsifs à côté des complexes avec la Mégimide et la disparition des complexes avec la Méphénésine. Plus récemment a été signalée l'action des diazépines (Valium) et de l'Halopéridol ; ce dernier faisait disparaître les bouffées.

Si chez nos malades une excellente action de ces médicaments sur les secousses musculaires a été notée, ils n'ont eu aucun effet sur l'électro-encéphalogramme.



Par ailleurs les rythmes rapides apparaissent avec le diazépam (Valium) et l'Halopéridol ne se sont jamais manifestés.

- Les signes irritatifs associés sont parfois particulièrement nets et constitués de bouffées de pointes amples assez lentes ou de complexes pointe - ondes lentes ou alors de brèves bouffées de grandes pointes.

Les autres signes associés sont des rythmes delta polymorphes.

- L'étude myographique associée n'a pas été systématique chez tous nos malades.

On fait remarquer le synchronisme habituel des clonies et des paroxysmes électroencéphalographiques qui aurait une très grande valeur diagnostique, la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë étant la seule affection où ce synchronisme est aussi parfait (COBB).

Cependant chez un malade, certaines clonies n'avaient pas de traduction électrique, ce qui est vraiment exceptionnel.

### CONCLUSION

L'électroencéphalogramme apporte des éléments de forte présomption en faveur du diagnostic de panencéphalite sclérosante subaiguë. C'est à partir de l'électroencéphalogramme que le diagnostic fut envisagé dans un certain nombre de cas où la clinique n'était pas assez caractéristique ; dans d'autres, il fallut attendre l'apparition des clonies.

Dans tous les cas donc, les bouffées paroxystiques périodiques survenant sans interruption, bilatérales, synchrones et symétriques en restent les caractéristiques essentielles.

.../...



## TRAITEMENT ET EVOLUTION DE LA LEUCO-ENCEPHALITE SCLEROSANTE SUBAIGUË

-----

Le traitement anti-inflammatoire est de mise ;

c'est pourquoi, à l'exception des deux derniers malades qui ont reçu seulement du Valium et du Gardénal, tous les malades ont été traités par des corticoïdes - Hydrocortisone, Soludécadron et Cortancyl plus rarement de l'ACTH surtout, à des doses variables le plus souvent massives. Certains ont reçu en outre des anti-épileptiques, un de l'Arsobal (combinaison de Mélarsen oxyde et de B.A.L.), un autre de l'Endoxan (Cyclophosphamide).

Toutes ces thérapeutiques ne paraissent pas avoir eu d'effet.

8 malades sont décédés dans un délai de 6 à 24 mois après l'apparition des premiers signes. L'évolution de la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë est longue. Il semblerait cependant que l'emploi de doses élevées d'ACTH 200 à 400 unités par jour administrées en perfusion intra-veineuse pendant plusieurs mois retardent l'évolution et même favorisent une amélioration.

La disparition des mouvements anormaux, essentiellement des mouvements cloniques, correspondant à la désorganisation totale du tracé EEG avec disparition des complexes périodiques, annonce habituellement l'issue fatale. La mort survient dans le coma, après une phase de déchéance psychique et physique complète. Des crises convulsives généralisées "grand mal" ont parfois émaillé l'évolution de la maladie, de même que la survenue d'une hypertonie avec rigidité type de décérébration.

Quatre de nos malades (cas 2, 9, 11 et 12) **sont** encore vivants et rentrés chez eux : le 9e cas est amélioré depuis 1970, tandis qu'une rémission complète persiste depuis 1967 chez le 2e cas qui actuellement paraît guéri. La maladie, chez les deux derniers malades (cas 11 et 12), est en évolution.

.../...



Les médicaments anti-viraux n'ont pas été utilisés chez nos malades, notamment la 5 - bromo - 2 - désoxyuridine avec laquelle FREEMAN (32) aurait obtenu en 1967 la guérison de 2 malades atteints de leuco-encéphalite sclérosante subaiguë. Mais justement il ne faut pas perdre de vue l'évolution, quoiqu'exceptionnelle, vers l'amélioration spontanée avec reprise des activités même après une détérioration progressive ayant abouti à une invalidité physique et psychique totale.

La thymectomie qui, d'après KOLAR et collaborateurs (47), a provoqué une rémission remarquable et prolongée chez un malade, n'a jamais été essayée chez nos patients.

En définitive, aucun traitement ne paraît avoir apporté de solution au problème de la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë.



TROISIEME CHAPITRE



ANATOMIE PATHOLOGIQUE



HISTORIQUE ET SYNTHÈSE DES ÉTUDES ANATOMO-PATHOLOGIQUES DE LA  
LEUCO-ENCEPHALITE SCLÉROSANTE SUBAIGUE À TRAVERS LE MONDE

-----

- En 1933 et 1934, DAWSON le premier décrit une forme nouvelle d'encéphalite progressive des enfants caractérisée :

- \* - cliniquement par un développement de mouvements anormaux involontaires des membres et de gros troubles mentaux,
- \* - anatomiquement par la présence de corps d'inclusions éosinophiles dans les noyaux et dans le cytoplasme des neurones.

Bien que ces inclusions intra-nucléaires ressemblent beaucoup aux inclusions de type A de Cowdry que l'on trouve dans l'herpès, la maladie décrite par DAWSON, n'a jamais pu être transmise à l'animal que l'injection soit faite dans le cerveau ou dans la cornée.

- En 1939, sous le nom de "panencéphalite noduleuse", PETTE et DÖRING décrivent une variante dans laquelle ils sont frappés par des lésions du parenchyme et de l'écorce dominées par des nodules microgliaux et des infiltrats périvasculaires. La gliose est essentiellement une gliose à bâtonnet.

- Quelques années après, Van BOGAERT attirait l'attention sur une forme semblable d'encéphalite fatale à plus ou moins brève échéance. Il appela cette affection leuco-encéphalite sclérosante subaiguë, parce que l'atteinte cérébrale principale se faisait dans la matière blanche où l'on observait un exsudat inflammatoire, une sévère gliose fibrillaire et un degré variable de démyélinisation. Le cortex était également atteint et pouvait contenir des inclusions semblables à celles décrites par DAWSON.

.../...



- Depuis ces descriptions, de très nombreux cas similaires ont été rapportés dans la littérature, et actuellement l'opinion prévaut que toutes ces encéphalites appartiennent à la même entité clinique et étiologique dont elles constituent des variantes anatomo-morphologiques.

C'est pourquoi GREENFIELD propose d'appeler cette maladie la panencéphalite sclérosante subaiguë.

En effet, la lésion anatomo-pathologique fondamentale est celle d'une encéphalite virale primaire dans laquelle les matières grise et blanche sont touchées à des degrés variables. Dans les cas décrits par DAWSON et BRAIN, c'est la matière corticale qui est essentiellement touchée, tandis que l'école de Van BOGAERT insiste sur l'inflammation et la sclérose blanches.

Dans tous les cas cependant, les neurones corticaux sont lésés à un degré variable et il apparaît que l'atteinte du cortex survient lorsque l'évolution est rapide alors que la lésion de la substance blanche est notée surtout dans les cas évoluant depuis très longtemps.

A part les inclusions, il existe des lésions histologiques non spécifiques qui ressemblent aux autres encéphalites virales primaires :

- différents degrés de destruction neuronale quelquefois accompagnée de neuronophagie ;
- infiltration variable des leptoméninges par des lymphocytes et autres leucocytes,
- présence de manchons périvasculaires lympho-plasmocytaires surtout dans le cortex et parfois dans la substance blanche,
- présence de nodules microgliaux dispersés.

Dans les formes avancées, la destruction des neurones corticaux peut mener à un degré sévère d'atrophie cérébrale.

.../...



Lorsque la matière blanche est affectée, on trouve des exsudats inflammatoires périvasculaires, une gliose astrocytaire et fibrillaire parfois extrême, et une démyélinisation variable caractérisée par l'apparition de substances basophiles. Il n'y a pas de relation entre le degré de démyélinisation et le degré de gliose fibrillaire. Dans certains cas, la démyélinisation est absente ou discrète ; dans d'autres, elle est très avancée au point d'imiter la sclérose cérébrale diffuse de Childer. On admet généralement que cette démyélinisation ne dépend pas du degré d'atteinte des neurones corticaux. Elle pourrait résulter de la destruction de l'oligodendrogliose qui est fréquemment occupée par des inclusions intra-nucléaires.

Il a été décrit des images inhabituelles.

En particulier dans quelques cas dont l'évolution était très longue, s'étendant sur 5 à 9 ans, l'examen post-mortem n'a mis en évidence aucune activité inflammatoire. A la longue, les inclusions intra-nucléaires disparaissent bien que dans 2 cas on en ait retrouvé après une évolution clinique de 7 à 8 ans.

SCHIÖTT (73) a décrit le cas d'une fille de 14 ans qui avait des inclusions intra-nucléaires dans sa biopsie cérébrale, mais qui les avait perdues lorsque la mort survint 8 semaines seulement après la biopsie.

L. J. RUBINSTEIN (41) a décrit un cas similaire chez un enfant de 7 ans dont la biopsie cérébrale montrait la présence d'inclusions intra-nucléaires dans l'oligodendrogliose, mais 5 mois plus tard le cerveau à l'autopsie n'en contenait plus.

Observations des corps d'inclusions en microscopie optique.

On a décrit deux stades aux corps d'inclusions vus au microscope optique.

.../...



Le premier stade consiste en la présence d'un petit corps sphérique qui ressemble à un nucléole en taille au sein du nucléoplasme, mais toutefois bien distinct de lui. Ce stade est ainsi appelé stade nucléoliforme. Ces inclusions peuvent être uniques ou multiples et leur diamètre est 1 à 2 microns. Parfois elles sont à la limite du pouvoir résolutoire du microscope.

On les trouve dans les noyaux neuronaux et gliaux, astrocytaires et oligodendrogliaux. Un examen attentif montre souvent un halo clair autour de l'inclusion.

On les distingue facilement des nucléoles basophiles par le fait que ces inclusions sont très éosinophiles, lorsque les coupes sont colorées à l'hématoxyline-éosine. Elles prennent fortement la coloration de Lendrum à la phloxine-tartrazine.

Le deuxième stade de l'inclusion intra-nucléaire consiste habituellement en un développement d'une inclusion qui remplit tout le nucléoplasme. On note la présence d'un résidu de la chromatine à la périphérie du noyau et parfois la disparition du halo. Ce stade est appelé stade multitubulaire en raison de l'aspect de cette inclusion au microscope électronique. C'est l'aspect le plus fréquemment rencontré dans l'oligodendrogliose, mais on le trouve aussi communément dans les neurones.

A ce stade, le diamètre des inclusions est de 5 à 7 microns habituellement, mais peut atteindre 10 microns dans l'oligodendrogliose, et 12 microns dans les neurones. La coloration à la méthode de Lendrum est très variable : certaines inclusions sont très phloxinophiles, d'autres le sont beaucoup moins, étant fréquemment jaunes ou oranges. Le nucléole est déplacé contre la membrane nucléaire.



La présence des inclusions cytoplasmiques dont DAWSON (25) attribuait la nature à des phénomènes dégénératifs a toujours constitué un solide argument contre l'hypothèse à l'origine de la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë.

Au microscope optique, ces inclusions cytoplasmiques sont faciles à observer sur des coupes paraffinées dans les neurones. Elles sont presque toujours associées à la présence de larges inclusions intra-nucléaires dans les mêmes cellules.

Les inclusions cytoplasmiques sont simples ou multiples. Elles peuvent être allongées comme un cigare, ou avoir la forme d'un rein avec environ 10 microns et plus de longueur, 3 à 5 microns de largeur. Lorsqu'elles sont nombreuses, elles tendent à fusionner de telle façon que le cytoplasme en est entièrement rempli en fin d'évolution. Les inclusions s'étendent quelquefois dans les dendrites ou les axones. Elles sont intensément éosinophiles dans les préparations à l'hématoxyline - éosine, et, comme cela a été noté par BRAIN (11), phloxinophiles de façon variable.

D'après ces aspects morphologiques, il a été suggéré que l'inclusion se développe d'abord dans le noyau au stade nucléoliforme, envahit ensuite progressivement le nucléoplasme, enfin pénètre et remplit la totalité du cytoplasme.

Le passage de l'inclusion du noyau au cytoplasme ne peut être clairement démontré qu'au microscope électronique. Cependant dans certains cas, on peut voir au microscope optique une inclusion intra-nucléaire se dirigeant vers le cytoplasme au travers d'une rupture de la membrane nucléaire.

La découverte des corps d'inclusions dans cette encéphalite évoquait déjà pour DAWSON une infection à virus.

.../...



ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE LA LEUCO-ENCEPHALITE SCLEROSANTE SUBAIGUE  
A DAKAR

-----

Les biopsies cérébrales de 8 malades (observations 2,3,5,7,8,9, 11, 12) ont montré des lésions d'encéphalite non spécifique comme ailleurs, alors que chez 2 malades - les observations n° 1 et n° 3 - l'autopsie mettait en évidence des inclusions typiques.

Ces deux derniers présentaient, comme les autres, des signes cliniques et électro-encéphalographiques caractéristiques de la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë. Ces deux cas ont fait l'objet d'une étude neuropathologique complète réalisée par LEMERCIER et collaborateurs (52), en collaboration avec le laboratoire d'Anatomie Pathologique du Prof C. QUENUM et le laboratoire de Zoologie et de Microscopie Electronique de la Faculté de Sciences de Dakar (Prof. MATTEI).

1 - Matériel d'examen et Techniques.

\* Dans les deux cas, l'encéphale a été fixé au formol.

\* L'inclusion en celloïdine a été pratiquée sur des coupes vertico-frontales des deux lobes frontaux, temporaux et pariéto-occipitaux, sur la frontale et la pariétale ascendantes des deux côtés, sur les noyaux gris centraux en 3 plans pour le cas n° 1, qui sont les suivants :

- plan antérieur : noyau amygdalien et partie antérieure du corps strié ;
- plan moyen : noyau lenticulaire et thalamus antérieur ;
- plan postérieur : thalamus moyen ;

et un quatrième plan passant par le corps genouillé externe pour le cas n° 3.

Le tronc cérébral a été coupé horizontalement en plans étagés. Les deux hémisphères cérébelleux et le bulbe sont coupés sur plusieurs niveaux.

.../...



\* Les coupes ont été colorées à l'hémalun - éosine et selon la méthode myélinique de Loyez.

\* Des prélèvements plus fins intéressant les zones qui contiennent les inclusions ont été inclus en paraffine. Une coloration des graisses soudanophiles sur coupe en congélation a été pratiquée en plusieurs niveaux dans les 2 cas.

Seule l'observation n° 3 a fait l'objet d'un examen ultra-structural au microscope électronique OPL, ce que nous verrons plus loin à propos de la recherche d'une étiologie virale.

## 2 - Examen Neuro-pathologique.

### Observations en microscopie optique.

Les lésions élémentaires sont les mêmes dans les 2 cas avec découverte de corps d'inclusions, et rejoignent celles décrites par tant d'autres à travers le monde. Seule varie leur répartition topographique. Les variations topographiques lésionnelles sont propres à chaque cas.

#### A - Lésions élémentaires observées.

Ce sont des signes d'encéphalite primitive caractérisée par :

- des lésions inflammatoires mésoenchymateuses constituées par un infiltrat lympho-plasmocytaire méningé (fig. 1) et une périvascularite de même formule cytologique qui intéresse à la fois la substance blanche et la substance grise (fig. 2),

- un infiltrat inflammatoire parenchymateux assez discret fait de nodules microgliaux et de prolifération microgliale diffuse. Cet infiltrat inflammatoire parenchymateux est nettement plus important dans les formations grises (fig. 2),

.../...



- une astrogliose modérée de la substance blanche qui diffuse volontiers dans le cortex cérébral (fig. 1) et peut atteindre les noyaux gris centraux (fig. 3). Cette gliose s'accompagne dans la substance blanche d'une pâleur myélinique discrète, en plages disséminées, d'aspect nuageux, et d'une dégénérescence soudanophile également discrète au stade de périvascularisation des corps granuleux,

- des inclusions intra-nucléaires éosinophiles neuronales d'aspect homogène (fig. 4) parfois accompagnées d'inclusions intracytoplasmiques.

La taille de ces inclusions est variable : lorsqu'elles sont petites, elles peuvent être multiples. Elles sont uniques lorsqu'elles sont grosses, refoulant le nucléole et la chromatine contre la membrane nucléaire, laissant un halo clair entre elles et les structures nucléaires refoulées.

Ces inclusions intra-nucléaires se rencontrent également mais en nombre moins important, dans les cellules gliales, astrocytes et oligodendrocytes le plus souvent.

#### B - Topographie des lésions.

Les lésions décrites ci-dessus se répartissent irrégulièrement dans le névraxe. Leur topographie diffère notablement pour chacun des 2 cas.

##### Observation n° 1. - A... K...

1°/ - Dans le tronc cérébral, les lésions se limitent à des périvascularites peu nombreuses et quelques nodules microgliaux dans les noyaux dentelés.

Le bulbe est indemne.

2°/ - Les hémisphères cérébraux sont plus sévèrement atteints. Ils présentent une importante méningite chronique avec fibrose marquée, plus  
.../...



accentuée dans les régions fronto-pariétales et occipitales.

a) - Les circonvolutions. Les lésions inflammatoires prédominent dans le cortex des circonvolutions pré -et post- rolandiques (circonvolutions frontales et pariétales ascendantes) et au niveau de la première circonvolution occipitale gauche.

Quant aux inclusions, on les observe dans le cortex des circonvolutions frontales et pariétales ascendantes, mais elles sont surtout nombreuses dans les circonvolutions péricalleuses et occipitales, première circonvolution occipitale gauche en particulier. Ainsi hormis les circonvolutions péricalleuses, elles existent de préférence dans les zones inflammatoires.

La démyélinisation est peu marquée mais diffuse.

L'astrogliose est particulièrement marquée dans les régions pariéto-occipitales.

b) - Les noyaux gris centraux.

Les lésions y sont discrètes et se réduisent à quelques périvasculaires et nodules microgliaux dans le claustrum, le noyau amygdalien, le putamen, le noyau interne du thalamus et le corps genouillé externe.

Observation n° 3. - F... K... D..

1°/ - Dans le tronc cérébral, les lésions sont plus étendues que dans l'observation n° 1. Les lésions inflammatoires sont disséminées dans le bulbe, la protubérance, le mésencéphale. En effet si elles sont rares dans le cervelet, elles sont assez importantes dans la calotte bulbo-ponto-pédunculaire et très marquée dans le pied pédonculo-protubérantiel.

.../...



En outre, les noyaux du pont contiennent des inclusions neuronales ; de nombreux neurones y ont dégénéré.

On observe une certaine dégénérescence de la substance blanche centrale du cervelet : pâleur myélinique légère à contours flous, assez nombreux corps granuleux périvascularisés.

2°/ - Les hémisphères cérébraux  
montrent une leptoméningite peu importante.

a -. Les circonvolutions.

- Les lésions inflammatoires y sont très diffuses, mais elles prédominent dans le cortex temporal, en particulier la corne d'Ammon gauche et la 3e circonvolution temporale droite, dans les circonvolutions périrolandiques, surtout la frontale ascendante droite, et dans le cortex pariétal postérieur.

- Les inclusions sont présentes dans tous les lobes examinés, mais elles sont particulièrement nombreuses dans les 2e et 3e circonvolutions temporales gauches, les circonvolutions périrolandiques (surtout la frontale ascendante) et pariétales postérieures des deux côtés.

- La démyélinisation est discrète et disséminée en plages à bords flous, s'accompagnant d'une dégénérescence soudanophile.

- L'astrogliose, en général modérée, s'aggrave par endroits, et intéresse souvent profondément le cortex où elle peut atteindre jusqu'aux couches superficielles (fig. 1).

b -. Les noyaux gris centraux.

Les lésions inflammatoires, à savoir les périvascularites et les nodules microgliaux, déjà importantes dans le claustrum et le pallidum, sont plus sévères dans le thalamus (fig. 2), le sous-thalamus et les corps genouillés

.../...



externes. Dans ces dernières formations, la prolifération microgliale très marquée s'accompagne d'une forte astrogliose (fig. 3).

Les inclusions en majorité neuronales y sont nombreuses, surtout dans les corps genouillés externes.

#### Conclusion -

Les lésions décrites dans nos deux cas sont très diffuses, étendues à la substance grise et à la substance blanche ; la démyélinisation reste discrète. Ces lésions histologiques sont celles décrites par les autres auteurs. Elles sont celles d'une panencéphalite subaiguë avec présence d'inclusions typiques, neuronales et gliales.

C'est l'observation de ces inclusions au microscope électronique qui conduisit à la recherche d'une étiologie virale précise.



I L L U S T R A T I O N S

-----

Figure 1. - Observation n° 3 : Cortex cérébral.

Infiltrat inflammatoire méningé.

Astrogliose marquée des couches superficielles du cortex.

Hémalun - éosine x 240.

Figure 2. - Observation n° 3 : Thalamus.

Périvascularite et nodule microglial.

Hémalun - éosine x 190.



Figure 3. - Observation n° 3 : Région sous-thalamique.  
Périvascularite et astrogliose. Hémalun - éosine x 190.

Figure 4. - Observation n° 3 : Cortex cérébral.  
Deux inclusions intra-nucléaires entourées d'un halo clair.  
Margination de la chromatine. A gauche, on voit bien le nucléole  
qui est refoulé contre la membrane nucléaire. Hémalun - éosine  
x 600.



Q U A T R I E M E      C H A P I T R E

---

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DE LA LEUCO-ENCEPHALITE SCLEROSANTE SUBAIGUE :

RECHERCHE D'UNE ETIOLOGIE VIRALE.



## RECHERCHE D'UNE ETIOLOGIE VIRALE

-----

La LESS est-elle une affection virale autonome ? Les aspects cliniques, électriques, anatomiques, qui ont été soulignés précédemment donnent par leur association son autonomie à la LESS. Des arguments en faveur d'une intervention virale devaient être apportés ces dernières années.

Pour affirmer l'étiologie virale d'une maladie neurologique subaiguë, trois preuves sont exigées :

- une preuve d'ordre morphologique : les structures virales doivent être décelées dans les cellules nerveuses ;
- une preuve d'ordre sérologique - ces structures doivent se comporter en immunofluorescence comme un matériel antigénique spécifique,
  - induire la formation d'anticorps spécifiques, décelables dans le sérum ou le LCR par les méthodes classiques de détection des anticorps ;
- une preuve d'ordre virologique - par la possibilité de transmettre expérimentalement la maladie de l'homme à l'animal,
  - par l'isolement in vitro du virus ou des virus responsables.

Nous présentons ici les résultats des investigations menées à Dakar dans ce but.

.../...



## I - PREUVE D'ORDRE MORPHOLOGIQUE : EXAMEN ULTRA-STRUCTURAL

-----

- Dès 1933, DAWSON, découvrant la présence d'inclusions intranucléaires de type A dans les neurones corticaux de malades décédés de LESS, concluait à l'origine virale probable de cette maladie.

- Mais c'est essentiellement la publication de BOUTEILLE (9), en 1965, qui orienta les recherches étiologiques. Cet auteur observe au microscope électronique sur du matériel prélevé par biopsie cérébrale, des structures tubulaires ressemblant sur le plan morphologique aux para-myxovirus, en particulier au virus de la rougeole tel qu'on le connaissait in vitro après son isolement par TAWARA en 1964 (77).

Ces structures tubulaires ont été retrouvées au cours de la période initiale des LESS. Leur diamètre est d'environ 150 Å.

A la suite de BOUTEILLE, d'autres groupes de chercheurs dont TELLEZ-NAGEL et HARTER (78 et 79), PERIER et coll. (61), HERNDON et RUBINSTEIN (41) arrivent aux mêmes résultats en allant découvrir des structures tubulaires et filamenteuses au microscope électronique.

Outre l'observation plus poussée des 2 types d'inclusions intranucléaires, d'inclusions intracytoplasmiques, l'étude de l'infiltrat périvasculaire et de la myéline, ils mettent l'accent sur la présence de particules virales dans les tissus nerveux.

### 1 - Les inclusions intranucléaires.

On observe 2 types d'inclusions intranucléaires.

#### - Les inclusions nucléoliformes.

L'inclusion nucléiforme, premier stade de développement d'une inclusion décrite par BOUTEILLE et coll., consiste en une collection de

.../...



granules de 300 à 500 angströms et opaques aux électrons. Cette collection de granules est généralement entourée d'un halo de faible densité de 0,1 à 0,8 micron de diamètre et formé de filaments de 20 à 40 Å de diamètre. Parfois ce halo filamenteux forme des cloisons qui divisent l'inclusion en compartiments.

Les inclusions nucléoliformes les plus larges contiennent souvent quelques tubules analogues à ceux décrits à propos des inclusions multitubulaires.

On les rencontre surtout dans les astrocytes.

#### - Les inclusions multitubulaires.

Stade suivant de développement d'une inclusion intranucléaire, l'inclusion multitubulaire se compose de tubules de longueur variable, ayant un diamètre extérieur moyen de 180 Å et un diamètre intérieur de 50 Å. C'est pourquoi ces inclusions sont qualifiées de multitubulaires. Les structures tubulaires et filamenteuses ainsi observées sont enchevêtrées et certains tubules sont coupés transversalement.

Les cellules qui contiennent les inclusions intranucléaires multitubulaires renferment fréquemment des inclusions cytoplasmiques aussi. Ces inclusions se rencontrent surtout dans les oligodendroglies et les neurones.

On a observé au microscope électronique des ruptures de la membrane nucléaire avec des inclusions faisant hernie depuis le nucléoplasme jusque dans le cytoplasme.

#### 2 - Les inclusions cytoplasmiques.

Elles se composent de matériel filamenteux dense et grossier. A un plus fort grossissement, on retrouve les mêmes tubules avec superposition de granules.

.../...



Les plus petites inclusions cytoplasmiques mesurent 500 Å de diamètre et les plus grandes remplissent pratiquement tout le cytoplasme pouvant aller jusqu'aux dendrites ou aux axones.

### 3 - Les particules virales.

Des particules virales ont été observées, bourgeonnant à partir d'une inclusion cytoplasmique au travers d'un tunnel dilaté de réticulum endoplasmique. Ces particules virales se composent d'un matériel que l'on ne peut pas distinguer de l'inclusion cytoplasmique.

#### Nature des inclusions et les particules virales : leur signification.

La nature chimique des inclusions intranucléaires n'est pas encore bien établie. Elles répondent toujours de façon négative à la réaction de Feulgen qui est spécifique de l'ADN (acide désoxyribonucléique) : donc ce n'est pas de l'ADN. La structure granuleuse des inclusions nucléoliformes ressemble au ribosome du cytoplasme. Leur coloration vive avec la pyramine et la brome-sulfaléine suggère aux auteurs américains une composition riche en ARN (acide ribonucléique), donc il s'agit d'un virus ARN.

Les inclusions cytoplasmiques contiennent à la fois des protéines et de l'ARN, mais il semble que les tubules eux-mêmes ne réagissent pas avec les colorants de l'ARN et que ce sont les granules se superposant aux tubules qui sont riches en ARN.

Les inclusions cytoplasmiques, quand elles sont petites, ont une structure relâchée. Mais quand elles sont grosses, ces inclusions sont compactes et c'est à partir d'elles qu'apparaissent les bourgeons viraux.

Les particules virales sont des bourgeons se formant à partir de l'inclusion cytoplasmique et qui se déplacent dans le cytoplasme à l'intérieur d'un manchon de réticulum endoplasmique.

.../...



L'assimilation étroite de ces structures au virus de la rougeole qui est un virus ARN peut être discutée.

- Leur morphologie correspond à celle des nucléocapsides du groupe des myxovirus, c'est-à-dire à l'acide nucléique entouré de ses protéines. Mais ce groupe comprend de nombreux virus à côté de celui de la rougeole.

- Elles ont été retrouvées par VITAL (84) dans un cas d'encéphalite aiguë nécrosante d'origine herpétique, où elles étaient associées à des particules virales de type herpétique. SWANSON (76), dans un même contexte anatomoclinique, les avait interprétées comme une forme transitoire de virus herpétique.

L'association de structures virales de type différent semble être un phénomène plus courant qu'on ne l'imaginait. En effet, en 1967, on devait noter dans certains astrocytes des éléments du type papova virus (49).



L'examen ultra-structural a été réalisé à Dakar par  
LEMERCIER (52) sur les coupes de cerveau de la malade F.. K.. D.. (obs. 3)

- . fixation au formol et à l'acide osmique
- . inclusion en Epon
- . coupe à l'ultra microtome Porter-Blum
- . coloration à l'acetate d'uranyle et au nitrate de plomb
- . examen au microscope électronique GPL.

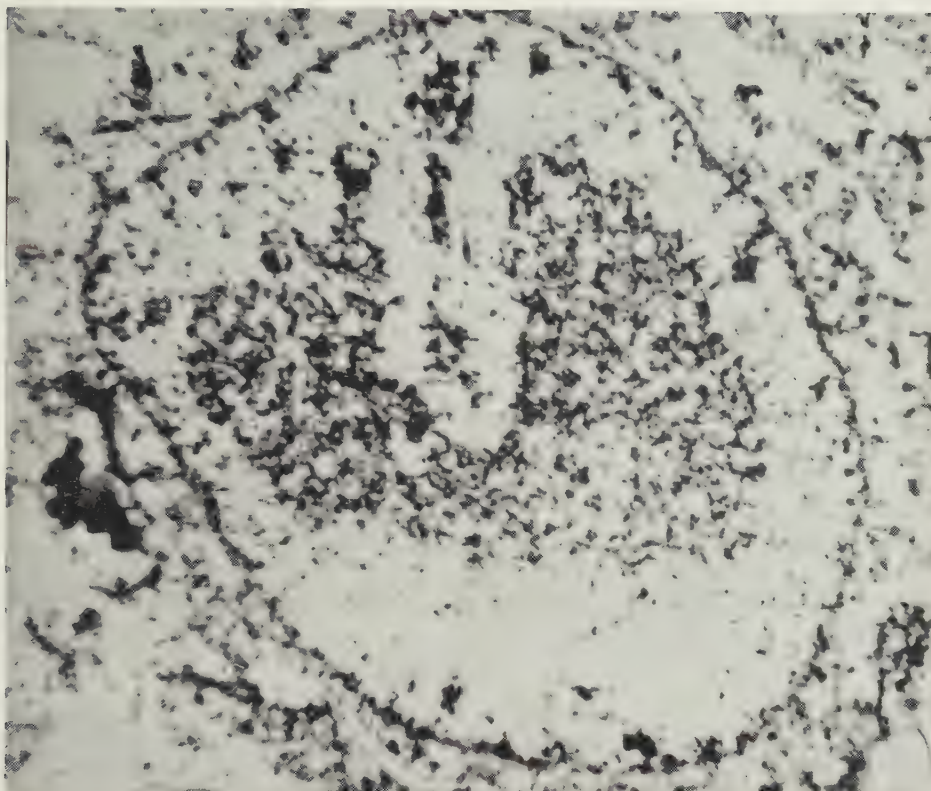
- Les inclusions intranucléaires acidophiles de type A neuronales étaient très diffuses dans les hémisphères cérébraux, mais prédominaient dans le cortex temporal périrolandique et pariétal postérieur.

Elles sont très nombreuses dans le thalamus postérieur, le sous-thalamus et les corps géniculés externes et existaient dans les noyaux du pont.

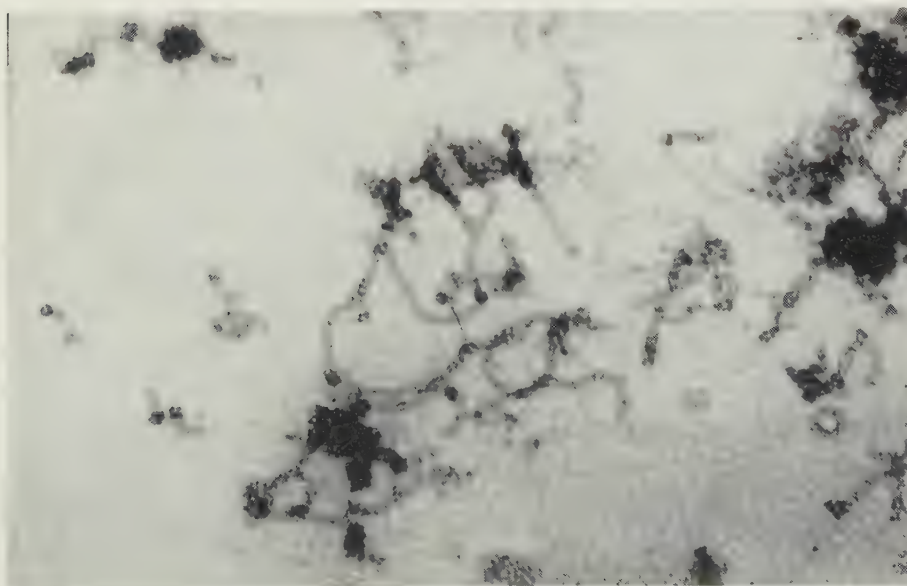
- Ces inclusions sont habituellement homogènes, parfois granuleuses. Elles se trouvent surtout dans les neurones, mais aussi dans les cellules gliales.

On a retrouvé dans l'inclusion (photo 1) les structures filamenteuses tubulaires ressemblant à celles du virus morbillieux (photo 2) observées par d'autres auteurs, en particulier récemment par TOGA (81).





*Photo 1* : Observation n° 3 : Inclusion intranucléaire dans un neurone du cortex de la frontale ascendante.  
Microscopie électronique, 7.500 x.



*Photo 2* : Observation n° 3 : Structures filamenteuses et tubulaires qui constituent l'inclusion intranucléaire neuronale.  
On remarque des coupes transversales circulaires.  
Microscopie électronique, 93.300 x.



## II - PREUVE D'ORDRE SEROLOGIQUE

-----

\*- Rappel sur la sérologie de la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë dans le monde.

- L'élévation considérable du taux des anticorps anti-rougeole dans le sang et le LCR des sujets atteints de leuco-encéphalite sclérosante subaiguë constitue une des découvertes les plus remarquables de ces dernières années.

En effet, en raison de l'échec de multiples tentatives pour isoler le virus responsable, un certain nombre d'auteurs ont essayé de résoudre ce problème d'une manière différente, notamment en recherchant les preuves immunologiques qui devaient permettre d'incriminer un virus précis.

- C'est ainsi qu'en 1967 les auteurs irlandais CONNOLLY et collaborateurs (20 et 21) ont constaté pour la première fois l'existence de taux très élevés d'anticorps à l'égard du virus de la rougeole dans le sérum et le LCR de 3 malades atteints de panencéphalite sclérosante subaiguë et ayant eu une rougeole typique plusieurs années auparavant. On retrouva ensuite des inclusions intranucléaires dans les neurones à l'examen histologique post-mortem des cerveaux de ces 3 malades.

Par ailleurs, l'immunofluorescence est positive pour la rougeole, démontrant la présence d'antigène spécifique dans les cerveaux de ces malades. Ils éliminent ainsi l'herpès, le zona, la maladie de Carré.

- LEEG (51), à propos de 22 cas, trouve des taux élevés d'anticorps à l'égard du virus de la rougeole dans le sang et le LCR. Il incrimine le virus de la rougeole ou un virus antigéniquement proche (tel que celui de la maladie de Carré).

Il élimine les autres virus : virus ourlien, herpès-virus, adénovirus, virus grippal, virus syncytial, à l'égard desquels il n'a jamais été mis en évidence des titres élevés d'anticorps de façon constante chez les 22 cas.

.../...



- DAYAN et collaborateurs (26) rapportent à leur tour l'observation d'un enfant décédé de panencéphalite sclérosante subaiguë à l'âge de 15 ans après détérioration progressive pendant 70 mois. Les examens sérologiques effectués en maintes occasions pendant l'évolution de la maladie montrèrent des taux élevés d'anticorps à l'égard du virus de la rougeole.

Par contre, les taux d'anticorps à l'égard d'autres virus n'ont jamais été augmentés.

L'examen histologique post mortem du cerveau montre des lésions typiques de leuco-encéphalite sclérosante subaiguë : inclusions intranucléaires et particules de type myxoviral ayant la structure du virus de la rougeole dans les neurones.

- LENNETTE et collaborateurs (53) publient ensuite les observations de 6 malades de panencéphalite sclérosante subaiguë qui avaient, tous, des taux élevés d'anticorps à l'égard du virus de la rougeole dans le sérum et le LCR.

Chez chaque malade fut mis en évidence dans le tissu cérébral un antigène qui se colore de façon spécifique avec les anticorps anti-rougeole marqués par la fluorescéine. La répartition des antigènes au sein même de la cellule correspondait à celle des inclusions.

Enfin, toutes les tentatives pour démontrer l'existence d'un autre type de virus dans les cellules cérébrales ont été négatives.

Donc tous ces travaux, y compris ceux de JABBOUR et coll. (43, 44), SEVER et ZEMAN (74, 75), s'accordent sur la participation du virus de la rougeole à l'étiopathogénie de la panencéphalite sclérosante subaiguë, puisqu'aucun résultat semblable n'est obtenu avec d'autres virus acquis de nos connaissances.

.../...



\*- A Dakar, des études similaires ont été menées sur nos malades par la Chaire de Biologie, de Médecine Préventive et de Santé Publique (Prof. BAYLET), nous vous en livrons les résultats.

A/ - Les recherches d'anticorps témoins d'une infection active au cours de la LESS.

1) - On peut éliminer l'intervention de certains virus.

Tenant compte :

- d'une part de la particulière gravité de l'herpès en milieu tropical,
- d'autre part des conclusions de l'étude micro-électronique visualisant des éléments viraux du groupe des myxovirus, nous avons recherché dans les sérums des malades présentant une leuco-encéphalite subaiguë sclérosante les anticorps anti herpès, influenzae A et B, para influenzae 1 - 2 - 3, respiratoire syncytial et ourlien.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant :



|                                |       | Myxovirus |                |   |    |     |     |           |  |  |
|--------------------------------|-------|-----------|----------------|---|----|-----|-----|-----------|--|--|
|                                |       | Herpès    | Grippe<br>A, B | I | II | III | R.s | Oreillons |  |  |
| H. G..-Obs. N° 5<br>(D 7917)   | Sérum | ++ SV     | 0              | 0 | +  | 0   | +   | 0         |  |  |
|                                | LCR   | 0         | 0              | 0 | 0  | 0   | 0   | 0         |  |  |
| M. N'D.-Obs. N° 6<br>(D 9248)  | Sérum | +         | 0              | 0 | 0  | +   | 0   | 0         |  |  |
|                                | LCR   | 0         | 0              | 0 | 0  | 0   | 0   | 0         |  |  |
| S. G..-Obs. N° 7<br>(D 93 03)  | Sérum | 0         | 0              | 0 | 0  | 0   | 0   | 0         |  |  |
|                                | LCR   | 0         | 0              | 0 | 0  | 0   | 0   | 0         |  |  |
| M. S..-Obs. N° 8<br>(D 9672)   | Sérum | ++ SV     | 0              | 0 | +  | +   | 0   | 0         |  |  |
|                                | LCR   | 0         | 0              | 0 | 0  | 0   | 0   | 0         |  |  |
| D. B..-Obs. N° 9<br>(D 9927)   | Sérum | ++ SV     | 0              | 0 | 0  | +   | 0   | 0         |  |  |
|                                | LCR   | 0         | 0              | 0 | 0  | 0   | 0   | 0         |  |  |
| J. A..-Obs. N° 2               | Sérum | 0         | 0              | 0 | 0  | 0   | +   | 0         |  |  |
|                                |       |           |                |   |    |     |     |           |  |  |
| M. C..-Obs. N° 10<br>(D 474 N) | Sérum | ++ SV     | 0              | + | +  | +   | 0   | 0         |  |  |
|                                | LCR   | 0         | 0              | 0 | 0  | 0   | 0   | 0         |  |  |
| F. D..-Obs. N° 11<br>(D 729 N) | Sérum |           |                |   |    |     |     |           |  |  |
|                                | LCR   |           |                |   |    |     |     |           |  |  |
| F. C..-Obs. N° 12<br>(D 804 N) |       |           |                |   |    |     |     |           |  |  |
|                                | LCR   |           |                |   |    |     |     |           |  |  |

(SV = sans variation)

### Commentaires.

#### a) - Herpès

La réaction de déviation du complément met en évidence des anticorps sériques cinq fois sur sept.

Les deux négativités ne sont pas en faveur de l'intervention du virus herpétique dans la LESS.

La constatation d'anticorps spécifiques dans certains sérums doit être interprétée en fonction des données épidémiologiques obtenues antérieurement sur la prévalence et la persistance des anticorps anti herpétiques

.../...



au sein d'une population africaine apparemment indemne de toute affection herpétique active. La fréquence des séro-réacteurs y est en fait très élevée : 93 % à l'âge correspondant (Bull. Soc. Méd. Afr. Noire, 1963, 8, 4, 433) (5), il est donc normal de trouver ces anticorps dans le groupe des malades.

Ces anticorps sont les témoins d'une infection passée

- puisque d'une part leurs titres sont inférieurs à 80, alors qu'ils auraient été supérieurs à ce chiffre dès le 20ème jour d'une infection herpétique prolongée (Bull. Soc. Méd. Afr. Noire, 1963, 8, 4, 422) (4) ;

- puisque d'autre part il n'a pas été noté une différence nette entre les taux en anticorps dans au moins deux prélèvements effectués à plusieurs mois d'intervalle chez quatre malades atteints de LESS.

Les anticorps anti herpétiques n'ont pas été décelés dans le LCR des 6 malades testés.

Il n'existe donc aucune preuve sérologique de l'intervention d'un virus herpétique dans le déterminisme des LESS.

b) - Myxovirus

Il n'a été décelé dans le LCR de 6 malades aucun anticorps spécifique induit par les virus influenzae A, B, para-influenzae 1, 2, 3, respiratoire syncytial, ourlien.

- La constatation d'anticorps sériques n'a en ce qui concerne la LESS aucune signification réelle. En effet,

- les anticorps anti para-influenzae 1, 2, 3, et respiratoire syncytial sont retrouvés avec une égale fréquence dans la population générale. aucun d'entre eux n'est mis en évidence d'une manière constante dans le groupe des malades ;

- la réaction de déviation du complément a été choisie pour la recherche des anticorps anti influenzae et ourlien, car il s'agit d'une réaction permettant de détecter une infection actuelle.

.../...



- Il n'existe donc pas d'infection active latente à virus grippal ou ourlien au cours des LESS.

2) - Preuves sérologiques de l'intervention du virus de la rougeole.

- Les anticorps anti rougeole ont été recherchés dans les sérums et LCR des malades présentant une leuco-encéphalite sclérosante subaiguë. Des résultats inscrits dans le tableau ci-après il ressort essentiellement :

- que les anticorps sériques sont présents dans tous les cas et atteignent des titres élevés ;
- que les anticorps sont retrouvés dans le LCR à des titres plus faibles, mais également d'une manière constante.

Technique/

Nous avons choisi la réaction d'inhibition de l'hémagglutination des hématies de singe cynocéphale.

a) - Antigène viral :

L'antigène viral nous a été fourni par le laboratoire de virologie et des rickettsies du National Institut of Health de Bethesda.

Le lot 3718 utilisé dans cette série de tests a été titré suivant le procédé habituel :

Une suspension stock de virus au 1/10<sup>e</sup> est diluée successivement de 2 en 2 dans un soluté physiologique et ajoutée sous un volume de 4 gouttes à un volume égal d'hématies de singe à 1%. Le point terminal de l'hémagglutination, soit une unité hémagglutinante, correspondait à une dilution au 1/80<sup>e</sup> du virus.

b) - Suspension de globules rouges de singe :

Les hématies, recueillies par ponction fémorale sur solution physiologique

.../...



héparinée, étaient lavées trois fois en tampon phosphaté à  $P^H$  7,6 et préparées à la concentration de :

1 % pour le titrage de l'antigène ;

50 % pour l'absorption des sérums ;

2 % pour le titrage des anticorps ;

et utilisées après un temps de conservation de trois jours à 4°.

c) - Préparation des sérums :

Destruction des inhibiteurs non spécifiques : 0,2 ml de sérum non chauffé sont mélangés à 0,6 ml de tampon, puis à 0,8 ml de kaolin à 25 % en tampon  $P^H$  7,6. Après 20 minutes de contact, ce mélange est centrifugé durant 15 minutes à 2 000 T et le surnageant prélevé.

Absorption des agglutinines anticyno : durant toute une nuit, on maintient à 4° 0,1 ml d'hématies de cyno à 50 % au contact de la dilution de sérum traitée par le kaolin. Le surnageant est ensuite décanté ; il représente la dilution de sérum dite au 1/8e qui sera utilisée dans la réaction.

d) - Recherche du taux des anticorps inhibant l'hémagglutination :

On prépare des dilutions successives de sérum de 1/8e à 1/2048e qui, sous un volume de 4 gouttes, sont réparties dans les cupules d'un plateau en matière plastique.

L'antigène, dilué de façon à contenir quatre unités hémagglutinantes sous un volume de 0,1 ml (2 gouttes), est ensuite ajouté.

Après un séjour d'une heure à la température du laboratoire, on ajoute 2 gouttes de la suspension d'hématies de singe à 2 %.

La lecture est faite après deux heures de séjour à la température du laboratoire.

.../...



e) - Pour chaque sérum : contrôle de la non-agglutination des hématies.

Chaque série de réactions est accompagnée :

- du contrôle des quatre unités hémagglutinantes de l'antigène d'épreuve ;
- du titrage d'un antisérum de titre connu.

Résultats/

|                        | SERUMS        | LCR     |
|------------------------|---------------|---------|
| H. G.. Obs. N° 5.....  | + 512         | 32      |
| M. N'D. Obs. N° 6..... | + 2 048       | 64      |
| S. G.. Obs. N° 7.....  | + 5 000       | 256     |
| M. S.. Obs. N° 8.....  | 2 048 à 5 000 | 4 à 64  |
| D. B.. Obs. N° 9.....  | 512 à 10 192  | 8 à 256 |
| J. A.. Obs. N° 2.....  | 1 024         | nf      |
| M. C.. Obs. N° 10..... | 128 - 2 048   | 8       |
| F. D.. Obs. N° 11..... | 4 096         | 64      |
| F. C.. Obs. N° 12..... | nf            | 8       |

nf = non fait.



a. - Signification des titres sériques au cours des LESS.

- Avant d'accorder une valeur significative aux titres notés au cours de la LESS, il a paru nécessaire de les comparer à ceux obtenus chez des sujets, enfants ou adultes, sains ou malades.

- Dans un lot de 34 individus, âgés de 10 à 20 ans et cliniquement sains, on devait noter que 97 % d'entre eux étaient immuns à la rougeole. Le titre géométrique moyen des sérums positifs atteignait le 102e. Un seul sérum présentait une positivité à la dilution 1024, représentant le titre le plus élevé de cette série.

- L'étude de 42 sérums d'adolescents et d'adultes, hospitalisés dans le service de neuropsychiatrie, montraient des titres de positivité variant de 8 à 320, à l'exception d'un seul d'entre eux de titre 2048, lequel correspondait à un sérum prélevé chez un malade présentant une neuromyéélite optique.

- Le spectre de positivité allait de 80 à 320 chez les enfants âgés de 5 à 10 ans, hospitalisés dans le service de neurologie.

Ainsi, à l'exception d'un unique sérum, le titre des anticorps sériques dans la population de sujets africains était inférieur ou égal à 320 ; ce qui donne toute leur valeur aux titres nettement supérieurs notés au cours de la LESS.

- Désirant connaître le niveau des anticorps au cours d'une rougeole, nous avons d'une part repris les résultats obtenus par une étude ultérieure et d'autre part étudié un lot nouveau de malades présentant une forme sévère de rougeole :

.../...



- Variations des titres en anticorps au cours de 64 rougeoles communes, le jour de l'éruption étant pris comme temps 0.

| ! Jours après<br>! éruption | ! TITRE          |                | ! T G M |
|-----------------------------|------------------|----------------|---------|
|                             | ! le plus faible | ! le plus fort |         |
| ! 1 - 2                     | ! 0              | ! 0            | ! 0     |
| ! 3 - 4                     | ! 0              | ! 64           | ! 6,7   |
| ! 5 - 9                     | ! 32             | ! 1024         | ! 214   |
| ! 10 - 14                   | ! 64             | ! 1024         | ! 287   |
| ! 15 - 29                   | ! 64             | ! 2048         | ! 337   |
| ! 30 - 60                   | ! 128            | ! 1024         | ! 234   |
| ! plus de 60                | ! 32             | ! 256          | ! nf    |
| !                           | !                | !              | !       |
| !                           | !                | !              | !       |

- Titres obtenus chez 22 enfants entre le 3ème et le 25ème jour suivant l'éruption. Selon le jour du prélèvement les titres ont varié de (-20) à 2048.

| ! Titres | ! Nombre de sérums | ! |
|----------|--------------------|---|
| !        | !                  | ! |
| ! -20    | ! 1                | ! |
| ! 20     | ! 1                | ! |
| ! 160    | ! 3                | ! |
| ! 320    | ! 6                | ! |
| ! 640    | ! 6                | ! |
| ! 1024   | ! 3                | ! |
| ! 2048   | ! 2                | ! |
| !        | !                  | ! |

#### En conclusion/

- Les titres en anticorps sériques notés au cours des LESS sont toujours supérieurs au titre le plus élevé noté dans la population saine composée d'individus ayant dépassé "l'âge de la rougeole".

.../...



- Ils sont soit égaux, soit le plus souvent supérieurs à ceux notés au cours des rougeoles communes ou compliquées.

- La constatation d'un titre dépassant le 2048 chez un malade neurologique ayant eu la rougeole dans un passé lointain est hautement caractéristique d'une LESS.

b. - Signification de la présence d'anticorps anti rougeole dans le LCR.

Dans tous les cas (8) où ces anticorps ont été recherchés, ils ont pu être mis en évidence à des titres variant de 8 à 256.

La présence de ces anticorps est-elle spécifique de la LESS ?

Pour répondre à cette question, il convenait de tester les LCR de sujets rougeoleux ou non, adultes ou enfants. 68 réactions ont été pratiquées sur les LCR de 36 adultes et 5 enfants africains hospitalisés en neuropsychiatrie, et 27 enfants présentant une rougeole compliquée. La présence des anticorps a été décelée 10 fois : six fois chez les rougeoleux, deux fois chez les adultes et deux fois chez les enfants de neurologie.

Le fait de déceler des anticorps anti rougeole dans les LCR n'est donc pas en lui-même spécifique de la LESS. Mais dans tous les cas, le titre en anticorps était égal ou inférieur à 1/2 donc très faible, à l'extrême limite de la spécificité de la réaction sérologique. Jamais ce titre n'a atteint les valeurs notées au cours de la LESS où il a été trouvé toujours supérieur à 2, sans que l'on puisse douter de la spécificité de la réaction.

- Il restait à expliquer l'existence de ces anticorps chez les témoins étudiés : s'agissait-il d'un passage passif dans le LCR chez des sujets dont le titre sérique était particulièrement élevé ? Une étude comparative des titres sériques et des titres dans le LCR a alors été menée.

.../...



Cette étude a intéressé :

- 22 enfants rougeoleux, le prélèvement était effectué entre le 3ème et le 25ème jour suivant l'éruption ;
- 41 malades de neurologie, dont 36 adultes et 5 enfants.

- Lot de 22 rougeoles récentes

| Nombre de sujets | Titre en anticorps |     |
|------------------|--------------------|-----|
|                  | Sérum              | LCR |
| 1                | 20                 | 0   |
| 1                | 20                 | 0   |
| 3                | 160                | 0   |
| 4                | 320                | 0   |
| 1                | 320                | 1/1 |
| 1                | 320                | 1/2 |
| 5                | 640                | 0   |
| 1                | 640                | 1/1 |
| 1                | 1024               | 0   |
| 2                | 1024               | 1/2 |
| 1                | 2048               | 1/1 |
| 1                | 2048               | 1/2 |

.../...



- Lot de 36 malades adultes de neurologie

| Nombre de sujets | Titre en anticorps |     |
|------------------|--------------------|-----|
|                  | Sérum              | LCR |
| 13               | -20                | 0   |
| 4                | 40                 | 0   |
| 8                | 80                 | 0   |
| 6                | 160                | 0   |
| 2                | 320                | 0   |
| 2                | 320                | 2   |
| 1                | 2048               | 2   |

- 5 enfants malades de neurologie

| Nombre de sujets | Titre en anticorps |     |
|------------------|--------------------|-----|
|                  | Sérum              | LCR |
| 1                | 80                 | 0   |
| 1                | 160                | 0   |
| 1                | 320                | 0   |
| 1                | 320                | 2   |
| 1                | +320               | 2   |

On constate donc que les anticorps peuvent être décelés dans le LCR, lorsque le titre sérique en anticorps est égal ou supérieur à 320. Il est possible qu'il y ait passage passif de ces anticorps du sang au LCR. Mais en aucun cas leur titre dans le LCR ne dépasse le  $\frac{1}{2}$ , ce qui laisse toute leur valeur aux titres beaucoup hauts notés dans la LESS.

.../...



Il était cependant impossible d'affirmer que dans cette affection les anticorps sont produits localement au niveau du LCR et qu'ils ne résultent pas d'un passage passif, puisque les titres sériques sont dans ces cas particulièrement élevés.

- Nous avons envisagé de titrer les IgG et les IgM comparativement dans les sérums et les LCR de nos malades pour mettre en évidence soit un trouble de la perméabilité des barrières cérébrales, qui aurait traduit une augmentation des IgM, soit un état inflammatoire du tissu méningé, exprimé par une augmentation anormale des IgG.

Seuls les dosages sériques ont pu être effectués, qui ont montré par rapport au standard sénégalais une très nette et permanente élévation des IgM et une augmentation plus modeste et non constante des IgG.

Nous avons alors repris la technique de John H. CONNOLLY (22) qui, dans trois cas de LESS, avait montré que le rapport :

$$\frac{\text{titre anticorps sérique rougeole}}{\text{titre anticorps LCR rougeole}} \quad \text{était d'une valeur de 4 à 16}$$

alors que chez le même malade le rapport :

$$\frac{\text{titre anticorps sérique polio II}}{\text{titre anticorps LCR polio II}} \quad \text{était supérieur à 180,}$$

observation qui éliminait l'hypothèse d'un passage passif des anticorps dans le LCR et était en faveur d'une production locale des anticorps de la rougeole.

.../...



Chez deux malades dakarois ont été obtenus des résultats identiques.

|                            | Malade 1 | Malade 2 |
|----------------------------|----------|----------|
| Titre sérique rougeole.... | 2 048    | 5 000    |
| Titre LCR rougeole.....    | 64       | 256      |
| Titre sérique polio II.... | 640      | 160      |
| Titre LCR polio II.....    | <2       | <2       |

Il semble donc bien que les anticorps anti rougeole soient produits au niveau des tissus nerveux, quoique l'on ne puisse éliminer l'hypothèse d'une perméabilité sélective aux anticorps rougeoleux.

Peut-on assurer qu'il s'agit du virus de la rougeole ?

De nombreuses recherches cliniques et expérimentales ont montré les relations qui unissent le virus de la rougeole, le virus de la maladie de Carré et le virus de la peste bovine. En raison de la parenté antigénique existant entre ces trois virus, les anticorps observés dans la LESS pourraient éventuellement n'être pas spécifiques du virus de la rougeole. Le dogme de la barrière des espèces n'est plus intangible, surtout à la lumière des récents travaux d'oncologie virale, et l'on ne peut à priori éliminer l'intervention d'un myxovirus d'origine animale dont l'infection, le plus souvent cliniquement inapparente, provoquerait exceptionnellement une affection longtemps latente puis patente cliniquement décelable.

.../...



Les anticorps neutralisants anti peste bovine ont pu être recherchés chez nos malades et dans un groupe témoin, grâce à la collaboration de nos collègues du laboratoire de Recherches Vétérinaires de Dakar (Dr BOURDIN et Mme LAURENT).

#### Méthode.

C'est la méthode cinétique de séro-neutralisation du virus bovipesteux mise au point par BOURDIN et BERNARD en 1967 (8).

##### A - Principe

On détecte l'effet neutralisant d'un sérum donné vis-à-vis de la plus petite dose létale 100 pour 100 de virus bovipesteux capable de détruire en 6 jours un système cellulaire en voie de croissance.

Cette méthode dérive de la technique de neutralisation cinétique mise au point par LEPINE, ROGER et ROGER en 1959 (54). Dans cette méthode, les quantités de virus, de cellules et le temps d'observation sont fixés. Cela permet donc un titrage des anticorps dans le sérum étudié. Cette méthode dérive en fait de la méthode de séro-neutralisation à virus constant et à sérum variable mais elle offre l'avantage de mettre en jeu de petits volumes de réactifs et de réduire le nombre des manipulations. Elle peut se réaliser soit en tubes à hémolyse les milieux étant isolés de l'extérieur par une couche d'huile de paraffine (BOURDIN et BERNARD en 1967) soit en plaques de 96 cupules de 0,4 ml d'après la microméthode décrite par RIOCHE en 1969 (70).

##### B - Matériel et Technique

###### 1) - Les réactifs

- Milieu. - Le milieu de Earle utilisé contient une forte concentration de glucose et une faible concentration d'hydrolysate de lactalbumine. La quantité de bicarbonate de sodium y est de 1,5 pour 1 000. Ce milieu contient, en outre, des acides aminés et des vitamines à des concentrations beaucoup plus faibles.

.../...



- Tampon. - Le tampon tris utilisé dans la technique de LEPINE, ROGER et ROGER retarde l'apparition de l'effet cytopathogène ; le tampon de bicarbonate utilisé ici n'a pas cet inconvénient.

- Sérum.

Contrairement à la technique décrite par LEPINE, ROGER et ROGER, le milieu ne contient pas de sérum en dehors du sérum examiné dont la concentration finale ne doit pas dépasser 5 pour 100 pour éviter un retard dans l'apparition de l'effet cytopathogène.

Pour le titrage d'anticorps, c'est-à-dire dans le cas où on utilise des sérums dilués au delà du 1/20e il est nécessaire d'ajouter au milieu du sérum de veau de telle façon que sa concentration dans le milieu soit de 5 pour 100.

- Souches cellulaires

\* La lignée cellulaire MDBKC isolée en 1958 par MADIN et DARBY (57) convient parfaitement pour la séro-neutralisation cinétique : il s'agit de cellules épithéliales du rein de bovin adulte. Elle est cultivée dans le milieu décrit précédemment. Après 8 jours de culture, les cellules sont détachées par trois lavages successifs à l'aide d'un mélange de quatre parties de versène en solution et d'une partie de trypsine dissoute en tampon tris. Les cellules, complètement détachées, sont récoltées, comptées et réparties à la concentration voulue.

\* On peut également utiliser la lignée cellulaire d'hépatocytes foetaux de bovin mise au point par RICHIE (1972) (69).

- Virus. - Le virus bovipesteux utilisé est la souche RP KO/BK de PLOWRIGHT et FERRIS (64,65) obtenue après 99 passages en 1962 et provenant de la souche africaine Kabète 0 atténuée par passages sur cellules rénales d'embryon de veau. Ce virus inoculé sur cellules MDBKC détruit le tapis

.../...



cellulaire en 5 à 6 jours. Quand le tapis est atteint à 80 pour 100, la suspension virulente est récoltée, distribuée en flacons de 5 ml et conservée à -30°C.

- Sérum à titrer

Les sérums sont recueillis stérilement, contrifugés, inactivés 30 mn à 56°C et conservés à -20°C en attendant leur emploi.

2) - Titration du virus

On recherche la plus petite quantité de virus capable de produire une destruction homogène dans le même temps et dans tous les tubes considérés. Cette destruction cesse d'être homogène à partir du 6e jour. Le problème revient à rechercher la plus petite DL 100.

3) - La réaction de séro-neutralisation

L'examen de chaque sérum nécessite 5 tubes, 4 pour la réaction et un témoin sérum dans lequel le virus est remplacé par une quantité identique de milieu tamponné.

Le virus est dilué, à la concentration indiquée par le titrage, dans le milieu tamponné. Cette suspension de virus bovine pestueux est répartie à la quantité de 0,5 ml dans tous les tubes sauf les témoins. Puis 0,05 ml de sérum à examiner sont ajoutés dans chacun des 5 tubes, le sérum se trouvant ainsi dilué au 1/10. Après agitation, les tubes sont placés à l'étuve à 37°C pendant une heure.

Passé ce délai, chaque tube reçoit 0,5 ml de suspension cellulaire à 100.000 unités par ml distribuées en milieu tamponné. On recouvre la surface libre d'huile de vaseline, à raison de 0,5 ml par tube. L'ensemble est ensuite placé à l'étuve à 37°C jusqu'au moment de la lecture. .../...



Il est nécessaire de réaliser un témoin virus sur 5 tubes, recevant chacun 0,5 ml de suspension virulente, 0,05 ml de sérum dépourvu d'anticorps, 0,5 ml de suspension cellulaire et 0,5 ml d'huile de vaseline.

Dès le 3e ou 4e jour, les cellules se sont multipliées au fond du tube où elles forment un tapis complet aussi bien dans les tubes témoins que dans les tubes de la réaction. Les tubes sont examinés au microscope inversé les 5e et 6e jours. À cette date, l'effet cytopathogène doit être complet dans tous les témoins virus. Dans les tubes utilisés pour la réaction, différents résultats peuvent être observés :

1<sup>o</sup>/ - Le tapis cellulaire n'est pas modifié : le sérum contient des anticorps à la dilution de 1/10. Résultat positif.

2<sup>o</sup>/ - Le tapis cellulaire est complètement détruit par le virus : le sérum ne contient pas d'anticorps pouvant neutraliser le virus à la dilution de 1/10. Résultat négatif.

3<sup>o</sup>/ - La réaction est douteuse, lorsque dans les tubes, on observe la présence d'amas de cellules sans plage, ou bien lorsque deux tubes sur quatre sont indemnes.

Les sujets dont le sérum donne un résultat douteux étant considérés comme immuns, on considère ce résultat comme négatif.

Le titre neutralisant du sérum est donné donc par la plus haute dilution dans laquelle le tapis cellulaire est soit indemne, soit partiellement détruit, par le virus dans les tubes de réaction au terme des 5 jours à l'étuve à 37°C. Si cette dilution est de 1/N nous admettons que le sérum considéré titre N unités neutralisant 0,5 ml de suspension de virus bovine pestueux.

Cette méthode de séro-neutralisation du virus bovine pestueux s'applique aussi au liquide céphalo-rachidien dans les mêmes conditions.



Les résultats sont les suivants :

- Dans la LESS

Nous avons noté :

- la présence d'anticorps sériques au titre de 1/20e dans les 4 sérums testés (DB - MS - MC - FD)
- la présence d'anticorps dans 4 des 5 LCR étudiés (DB - MS - SG - MC - FD).

Ainsi la plupart des sérums et LCR des malades atteints de LESS neutralisent le virus de la peste bovine.

- Dans les groupes témoins

\* Malades rougeoleux

- 10 des 14 sérums d'enfants rougeoleux neutralisent le virus bovipesteux,
- par contre les anticorps ne sont pas retrouvés dans les 14 LCR étudiés, bien que 3 d'entre eux contiennent des anticorps anti rougeole à des titres faibles 1/1 à 1/2.

\* Malades de neuropsychiatrie non rougeoleux

Sur 5 sérums étudiés 3 sont positifs et fait inattendu, le LCR de 2 d'entre eux possèdent également des anticorps neutralisant le virus bovipesteux. Il s'agit d'un cas d'encéphalite dite neuropalustre et d'un syndrome adiposogénital lié à un accident vaccinal. Or dans ces cas les anticorps anti rougeole étaient :

| <u>dans le sérum</u> | : | <u>dans le LCR</u> |
|----------------------|---|--------------------|
| p. 128               | : | traces             |
| p. 512               | : | traces             |

.../...



Discussion.

FLOWRIGHT a déjà rapporté la présence d'anticorps anti peste bovine dans les sérums d'enfants convalescents de rougeole. Ce fait est ici confirmé et n'appelle aucun commentaire. Ajoutons seulement que ces anticorps persistent chez des adultes ayant déjà longtemps fait leur rougeole.

- Dans notre série, nous n'avons pas observé de sérum privé d'anticorps anti rougeole et possédant un anticorps neutralisant le virus de la peste bovine.

- Les LCR particulièrement riches en anticorps anti rougeole sont aussi de ceux qui neutralisent le virus animal, il est donc logique de noter cette neutralisation au cours des LESS.

- Mais nous comprenons mal que certains LCR sans activité anti morbillieuse aient des anticorps anti peste bovine.

Peut-on évoquer une infection humaine par le virus bovipesteux ?

A notre connaissance, il n'en existe aucune preuve clinique ou expérimentale.

Les études de pathologie comparée nous apprennent que :

- les sérums de chiens inoculés avec le virus de la peste bovine contiennent des anticorps fixant le complément avec le virus morbillieux à des titres très élevés ;
- les cynomolgus infectés par le virus bovin font une infection inapparente en produisant des anticorps neutralisant le virus bovipesteux et plus difficilement des anticorps anti rougeole.

On ne peut en conclure que ce processus est possible chez l'homme qui paraît encore être une espèce naturellement peu réceptive au virus de la peste bovine.

.../...



## B/ - Détection de l'antigène viral par immunofluorescence

Par la technique sérologique, il est possible de détecter dans les tissus de malades atteints de virose la présence d'un matériel antigénique. Dans le cas des LESS, sur des coupes histologiques de cerveau fixées, on fait agir un sérum anti rougeole couplé avec un corps fluorescent, et la fluorescence a mis en évidence dans les cellules un antigène apparenté à la rougeole.

CONNOLLY dans 3 cas de LESS, LENNETTE dans 6 cas ont montré que les inclusions virales se comportaient en immunofluorescence comme un antigène morbilleux. Cette technique n'a pu être utilisée à Dakar.

En raison des relations d'antigénicité croisée avec d'autres myxovirus, on ne peut affirmer qu'il s'agit certainement du virus de la rougeole. Cependant par cette technique, on a pu éliminer :

- d'une part le virus de la maladie de Carré dont la communauté antigénique avec le virus de la rougeole est certaine,
- d'autre part le virus herpétique.

## Conclusions

Les recherches sérologiques menées à Dakar confirment au cours des LESS :

- la non-intervention du virus herpétique et de certains myxovirus (influenzae, para influenzae, respiratoire syncytial, ourlien) ;
- l'intérêt - de la mise en évidence des anticorps anti rougeole dans le LCR lorsqu'ils atteignent un titre significatif, c'est-à-dire supérieur à 1/4 ;
- de l'observation d'un haut titre des anticorps sériques.

La présence d'anticorps anti peste bovine dans le sérum et le LCR des malades atteints de LESS semble liée à la parenté antigénique existant entre les myxovirus de la rougeole et de la peste bovine.

Il est possible d'affirmer l'intervention d'un myxovirus antigéniquement apparenté au virus morbilleux. Si des arguments déjà probants laissent penser qu'il s'agit bien du virus de la rougeole, seul l'isolement du virus complet permettrait de déterminer avec exactitude le myxovirus responsable.

.../...



### III - PREUVE D'ORDRE VIROLOGIQUE.

-----

#### 1. - Reproduction expérimentale de la LESS.

A// - - Van BOGAERT, à partir du matériel d'autopsie, avait tenté sans succès dix inoculations au singe.

- C'est en 1957 que PERIER, THIRY, VANDERHAEGHEN et PELC (60) auraient réussi le premier passage chez le singe.

- A partir d'une biopsie cérébrale prélevée chez un enfant de 6 ans, ces auteurs ont effectué des inoculations cérébrales à deux singes. Ces animaux présenteront au 15ème -18ème jour une encéphalite. Ils furent sacrifiés et un passage fut effectué à un troisième singe qui au 12ème jour présente les mêmes symptômes encéphalitiques. Les inclusions du type A devaient être retrouvées dans les cerveaux de ces animaux. Il s'agit d'une affection aiguë, donc très différente dans son évolution de la maladie humaine.

- Les essais répétés de transmission de virus à partir de tissu cérébral, biopsie ou des cerveaux de vertébrés, pourtant effectués dans les meilleures conditions possibles, devaient pendant 10 ans échouer.

- En 1968, KATZ et collaborateurs (45) rapportent la transmission d'un agent encéphalitogène, provenant du cerveau de patient ayant une panencéphalite sclérosante subaiguë, à des furets.

Les furets utilisés n'étaient pas immunisés et leur sérum était exempt d'anticorps de rougeole et de maladie de Carré. Les spécimens de tissus nerveux utilisés pour l'inoculation des furets provenaient d'une biopsie pratiquée chez 3 enfants atteints de panencéphalite sclérosante subaiguë et contenant des lésions histologiques caractéristiques. Ces spécimens de tissus nerveux sont immédiatement conservés à -70° jusqu'au moment de leur emploi.

.../...



A partir de chaque suspension à 10 % de tissus nerveux préparée dans une solution saline phosphatée, KATZ inocule les furets par voie intracérébrale dans la région frontale gauche. Ces furets manifestèrent une maladie neurologique, caractérisée par une ataxie et des troubles de comportement, approximativement cinq mois après l'inoculation.

Le tracé électroencéphalographique ressemble à celui des malades devenant de plus en plus lent. L'examen de tissus nerveux de ces furets sacrifiés montre une encéphalomyélite qui comporte une gliose, une infiltration lymphoplasmocytaire, une périvascularité et une neuronophagie.

Leurs cerveaux sont conservés de la même manière que les spécimens de biopsie cérébrale humaine. Puis la suspension de ces cerveaux a été inoculée à de nouveaux furets. Les animaux de ce second passage développèrent la maladie mais après une durée d'incubation plus courte de 3 mois.

L'étude histologique montrait les mêmes lésions d'encéphalomyélite. Il n'y avait pas de démyélinisation, on notait des anomalies nucléaires mais pas d'inclusions typiques.

Par contre, aucun furet d'une autre série ayant reçu une inoculation de suspension de cerveau de furet préalablement incubé dans du sérum d'un patient atteint de panencéphalite sclérosante subaiguë ne manifesta la maladie. Il n'y avait aucune lésion histologique d'encéphalite à l'examen du cerveau 18 semaines après l'inoculation.

Un 3e passage de suspension de cerveau du 2e passage produit des anomalies électriques 3 semaines après l'inoculation ; les signes cliniques de la maladie neurologique sont apparus plus tard après une période d'incubation un peu plus courte qu'au 2e passage.

Fait intéressant : aucun furet inoculé avec des suspensions de cerveau humain obtenu à l'autopsie de patients décédés de causes autres que la panencéphalite sclérosante subaiguë ne présenta de manifestation clinique

.../...



et électrique d'encéphalite après une période d'observation de 2 à 11 mois. L'examen histologique du cerveau de ces furets ne révélait aucune anomalie.

Deux furets inoculés avec le cerveau d'un furet normal ne présentèrent non plus de troubles.

Cette étude démontre que les cerveaux de patients atteints de panencéphalite sclérosante subaiguë contiennent un agent transmissible causant une encéphalomyélite chez les furets.

L'assertion que l'agent responsable de la maladie chez les furets a son origine dans les tissus nerveux des malades est basée sur le fait que la maladie neurologique s'est développée chez des furets après inoculation de tissus nerveux de 3 patients atteints de panencéphalite sclérosante subaiguë. Cette maladie est reproduite au cours de plusieurs passages à des furets.

Mais il n'est pas possible d'affirmer que la maladie transmise au furet est due au virus morbillieux ; car l'auteur n'a mis en évidence chez les animaux infectés :

- ni élévation du taux des anticorps anti morbillieux,
- ni structures virales du type myxovirus.

- En 1969, BYINGTON, CASTRO et BURNSTEIN (12) réussissent à adapter aux hamsters un virus neurotrope de rougeole isolé de la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë.

Le virus provient du cerveau d'un cas typique de LESS préparé dans des cellules réceptives, BSC-1, qui sont employées d'un bout à l'autre de l'expérience. Approximativement  $2 \times 10^5$  cellules infectées sont inoculées par voie intra cérébrale à chacun des 10 hamsters âgés de 2 jours. Excepté un hamster trouvé mort d'infection le 11e jour et un second sacrifié le 12e jour, les animaux ne sont pas atteints cliniquement. .../...



Une suspension de cerveau du hamster sacrifié, préparée dans les mêmes conditions, est inoculée à la fois à une progéniture de hamsters et à des cultures de cellules. Les hamsters n'ont pas présenté la maladie clinique, mais les effets cytopathogènes caractéristiques de l'infection morbilleuse sont observées dans les cultures au 6e jour. Les suspensions de cellules ainsi infectées sont inoculées à des hamsters qui reçoivent chacun environ  $2 \times 10^4$  cellules par voie intracérébrale. Aucun effet clinique n'est observé chez ces animaux et les cerveaux de 2 hamsters prélevés ont été préparés pour un passage à des cultures de cellules. Les syncytiums sont observés au bout de 72 h et les cultures infectées hémadsorbaient quand on y ajoutait des hématies de singe. Ces cellules infectées sont passées à nouveau à des furets.

Ainsi une série de passages alternant hamster -cellule est instaurée. Un total de 4 paires de passages semblables est réalisé. Après 4 passages directs de cerveau à cerveau de hamster, une quantité de virus provenant de cerveau cultivé (virus HBS) est préparée pour une étude ultérieure.

Des hamsters âgés de 2 jours, inoculés par voie intracérébrale avec le virus HBS, présentèrent au bout de 3 jours une maladie neurologique aiguë caractérisée par une ataxie, une grande faiblesse, puis un opisthotonos, et meurent 1 à 2 jours après le début de la maladie.

Le même virus n'a provoqué aucun effet chez les rats et les cobayes.

Des hamsters de 18 jours environ, inoculés de façon similaire, développèrent une maladie moins aiguë. La paralysie de la patte postérieure est observée chez la plupart des hamsters avant la mort qui survint entre la première et la troisième semaine après le début de la maladie.

L'examen histologique des cerveaux des jeunes hamsters infectés de façon aiguë révéla une sévère encéphalite virale avec nécrose cérébrale extensive. Chez les hamsters plus âgés, les lésions comprenaient une infiltration des cellules gliales, une périvascularite, la destruction neuronale et

.../...



une pan-nécrose réduite. Il n'a pas été observé de corps d'inclusions dans les cerveaux étudiés.

Le virus HBS se développa bien dans les cultures de cellules montrant les effets caractéristiques de la rougeole et comprenant des corps d'inclusions typiques, intranucléaires et cytoplasmiques, et la production d'hémagglutinines.

L'identification du virus HBS comme étant celui de la rougeole a été effectuée de plusieurs manières :

- l'immunofluorescence spécifique est obtenue dans les cultures infectées de virus HBS, lesquelles réagissent avec les gamma-globulines fluorescentes à l'égard du classique virus Edmonston de la rougeole ;

- l'antisérum de lapin préparé avec le virus HBS neutralise le virus Edmonston dans une culture de cellules et inhibe l'hémagglutination du virus Edmonston ;

- l'antisérum à l'égard du virus Edmonston neutralise le virus HBS dans une culture de cellules ;

- l'antisérum de rougeole neutralise le virus HBS dans une culture de cellules et inhibe l'hémagglutination du virus HBS.

L'intérêt de cette étude réside dans le fait que les auteurs, utilisant les hamsters et les cellules réceptives, ont réussi à faire développer la maladie chez les hamsters après plusieurs passages, maladie d'autant moins aiguë que les hamsters sont plus âgés.

Le virus responsable, bien développé dans les cultures de cellules réceptives, a été identifié à celui de la rougeole. Le fait que ce virus provenant d'un cas de LESS est adapté aux hamsters permet d'élucider le rôle du virus de la rougeole dans le déterminisme de la LESS.

.../...



B// - - A Dakar, les premiers essais ont été effectués en 1965 et se sont poursuivis en 1967 et 1969. Ils ont intéressé quatre malades présentant une LESS (HG - FHC - SG - MS).

Les biopsies cérébrales ou des fragments de cerveau prélevés au cours de l'autopsie étaient broyés à froid. Le broyat, remis en suspension dans une petite quantité de liquide de Hanks, était immédiatement inoculé par voie cérébrale à des singes Papio Papio. Au total 10 cynocéphales ont été inoculés.

Nous donnons ci-dessous les protocoles intéressant les malades FKD et SG.

FKD (observation n° 3)

- Biopsie cérébrale le 11 mai 1967. Notons que les inclusions virales étaient abondantes à l'examen histopathologique du prélèvement.

- Inoculation à singe Papio Papio (1) par voie intracérébrale. Ce singe, observé jusqu'à sa mort par infection (dripellose) le 5 juillet 1968, n'a présenté aucune manifestation neurologique.

- Le 5-7-1968, deux Papio Papio (2 et 3) sont inoculés par voie intracérébrale avec le cerveau du singe 1.

Ces deux singes meurent les 15 et 19 juillet 1968.

- Sont alors inoculés deux Papio Papio (4 et 5) par voie intracérébrale avec d'une part le broyat de cerveau du singe 1 ;

d'autre part le broyat de la biopsie de FKD conservé à -30°.

Ces singes encore vivants, plus de trois ans que l'inoculation, ne présentent aucune manifestation clinique. Leur sérologie antimorbilleuse n'a pas évolué et les anticorps n'ont jamais été retrouvés dans le LCR.

SG (observation n° 7)

- Biopsie frontale le 25-6-1969

- Inoculation à singe 13 et 8 le même jour.

.../...



- Inoculation à singe Papio 14 avec d'une part la suspension de la biopsie de SG et d'autre part le cerveau du singe 13 sacrifié.

Absence de toute manifestation pathologique chez les singes 8 et 14 après, pour chacun, un an d'observation. Aucune modification des anticorps anti rougeole et anti herpès.

Les inoculations à partir des biopsies de HG et de MS n'ont également donné aucun résultat.

#### Conclusion.

Après plusieurs passages, aucun singe n'a présenté de manifestation pathologique. Aucune modification de la sérologie morbilleuse n'a été notée chez les singes. Les anticorps n'ont jamais été retrouvés dans le LCR.

Donc toutes nos tentatives de transmission de la maladie aux singes Papio se sont soldées par un échec.



2 - Tentatives d'isolement du virus sur cultures cellulaires.

- A DAKAR, deux tentatives ont été faites à partir des prélèvements biopsiques de FKD (obs. 3) et SG (obs. 7), ainsi qu'à partir des cerveaux prélevés chez les singes inoculés.

- Les fragments biopsiques étaient soumis immédiatement
  - \* d'une part à une trypsination modérée à froid,
  - \* d'autre part à un broyage fin après congélation.
- Une partie du culot cellulaire trypsiné était mis en culture en association simultanée avec des cellules de rein de singe Papio Papio.
- Une partie du culot cellulaire trypsiné était soumis à un éclatement par congélation et décongélation successives et inoculé à des cellules de rein de singe Papio Papio.
- La suspension du broyat était inoculée in vitro à des cellules de rein de singe.

Après une observation de 10 jours, un passage sur cellules rénales de simien était réalisé.

Au total après 10 passages successifs à l'aveugle, on ne devait observer à l'examen direct, puis après coloration des lamelles de culture, aucune lésion cellulaire. Les essais d'hémadsorption furent tous négatifs.

A PARIS, Mme CATHALA (Laboratoire de Virologie, Hôpital de la Salpêtrière) devait utiliser une méthode de culture différente sur les prélèvements de MS (obs. 8) et DB (obs. 9) se décomposant en :

- trypsination des fragments biopsiques
- mise en culture des cellules cérébrales

.../...



- coplantation différée avec des cellules Hela  
des cellules de rein de singe.
- Les passages successifs devaient être faits dans les mêmes conditions après trypsination et mise en coculture.

Devraient être recherchées :

- d'une part l'apparition d'un effet cytopathogène ou de syncytiums,
- d'autre part la présence de l'antigène dans les cultures par technique d'immunofluorescence.
- Enfin recherche de l'hémagglutinine spécifique du virus morbilleux.

Si avec les prélèvements effectués sur MS, les essais ont été infructueux, par contre des tissus nerveux de DB, Mme CATHALA devait isoler un virus syncytial donnant une hémagglutinine et retrouver le matériel antigénique fluorescent avec l'anti sérum de rougeole. L'identité de ce virus n'a cependant pas, dans l'état actuel des recherches, été totalement déterminée.

Il semblerait que l'isolement du virus, à partir des tissus cérébraux de LESS, ait été réussi par d'autres chercheurs dès 1969 - PAYNE, HORTA - BARBOSA et TSU TEH CHEN.

Rappelons d'abord que BYINGTON, CASTRO et BURNSTEIN (12) avaient déjà utilisé des cultures cellulaires dans leur expérience de transmission de la maladie aux hamsters et en avaient isolé un virus identifié à celui de la rougeole (cf ci dessus).

- PAYNE, BAUBLIS et ITABASHI (59) rapportent avoir isolé le virus de la rougeole du cerveau d'un enfant de 6 ans atteint de leucoencéphalite sclérosante subaiguë. Il avait un titre très élevé d'anticorps anti rougeole de 1/256 dans le LCR et de 1/1024 dans le sérum. Le tissu cérébral prélevé

.../...



par biopsie montre des inclusions intranucléaires constituées de structures filamenteuses et tubulaires ressemblant aux nucléocapsides des paramyxovirus.

Les cellules cérébrales du patient sont cultivées in vitro, seules ou en coculture avec les cellules BSC -1 (une lignée continue de cellules rénales du singe). Des subcultures de cellules cérébrales sont effectuées à une semaine d'intervalles par brève trypsinisation des cultures en monocouche, suspension des cellules dans le milieu de culture et transfert des cellules à de nouvelles cultures à la moitié de leur concentration initiale.

Les cocultures des cellules cérébrales et de cellules BSC -1 sont d'abord effectuées avec l'emploi de cellules fraîchement trypsinisées du cerveau. D'autres cocultures sont effectuées avec des cellules cérébrales qui ont été mises en incubation in vitro. Les cellules cérébrales du patient devaient être subcultivées 12 à 19 fois, avant que n'apparaisse la sénescence. Les subcultures montrèrent des syncytiums qui contiennent l'antigène viral de la rougeole à l'immunofluorescence.

En ce qui concerne les cellules cérébrales cocultivées avec les cellules BSC -1 après trypsinisation, les syncytiums contenant l'antigène de rougeole se sont développés dans une série de subcultures.

Les cocultures primitives montrèrent cependant des tapis syncytiaux. L'hémadsorption et l'immunofluorescence spécifique de la rougeole sont mises en évidence dans les cellules mononucléées aussi bien que dans les syncytiums. L'hémagglutinine est détectée dans un milieu de culture non dilué après le 16<sup>e</sup> passage de cette série de cocultures.

L'identification du virus a été menée de plusieurs façons :

- Les cellules BSC -1 cultivées seules et parallèlement avec la série de cocultures ne montrèrent ni antigène de la rougeole, ni hémagglutinine, ni hémadsorption.

.../...



- Le sérum de singe hyperimmunisé réagit positivement avec les cellules infectées par l'agent isolé de la LESS et par le virus de la rougeole, mais pas avec celles infectées par le virus de la maladie de Carré, alors que l'antisérum de furet au virus de la maladie de Carré réagit plus fortement avec l'antigène viral de cette dernière maladie qu'avec l'antigène viral de rougeole.

- L'immunofluorescence spécifique est positive chez le sujet atteint de LESS et chez le convalescent de rougeole, alors que le furet normal n'a donné lieu à aucun résultat.

Tout ceci suggère que l'agent isolé du tissu cérébral de cet enfant atteint de LESS est une souche de virus de la rougeole.

- HORTA-BARBOSA, FUCILLO, SEVER et ZEMAN (42) à partir de sept biopsies cérébrales obtiennent quatre cultures.

Le tissu de biopsie cérébrale est trypsiné et cultivé. Les cellules sont lavées 3 fois dans une solution saline de Hanks et remises en suspension dans un milieu de Earles contenant 10 pour 100 de sérum foetal bovin inactivé. Une partie de cette suspension est cultivée dans des tubes, et le milieu est changé tous les 2 jours jusqu'à ce que se développent des monocouches confluentes. Le résultat consiste en fibroblastes avec quelques astrocytes disséminés dans la couche cellulaire. Les cultures sont observées pendant 14 jours. Aucun effet cytopathogène n'est apparu. Le surnageant est alors inoculé à des lignées cellulaires Hela et HEp II connues pour leur réceptivité à l'égard du virus de la rougeole. Aucun agent transmissible produisant un effet cytopathogène n'est mis en évidence dans ces cultures.

Les cellules cérébrales fibroblastiques, après trypsinisation et remise en suspension comme précédemment, sont maintenues en coculture avec des cellules Hela ou HEp II. Après une incubation de 5 jours, les cocultures montrent un effet cytopathogène marqué par la formation de syncytiums.



Le surnageant de ces cocultures, congelé et décongelé, est inoculé à des monocouches de cellules Hela ; le même effet cytopathogène caractéristique est apparu au 4e - 5e jour. La suspension des cultures contient une hémagglutinine active sur les hématies de singe rhésus alors que les contrôles Hela n'hémasorbaient pas. L'immunofluorescence montra une fluorescence virale intracellulaire spécifique de la rougeole.

L'hémagglutination est inhibée par le sérum de convalescent de rougeole.

Donc les cocultures de cellules cérébrales fibroblastiques et de cellules Hela ou HEp II révèlent un virus infectieux, complet qui est celui de la rougeole.

- TSU TEH CHEN (83) rapporte l'isolement du virus de la rougeole d'une biopsie cérébrale après l'avoir fait passer dans des cellules de culture.

Le prélèvement biopsique du tissu cérébral provient d'un garçon de 8 ans qui présentait un tableau typique de LESS. L'examen histologique du tissu prélevé révèle des corps d'inclusions intranucléaires type A de Cowdry ; le microscope électronique permet d'identifier des agrégats de microtubules intranucléaires et cytoplasmiques.

Un morceau de tissu cérébral, comprenant le cortex et la substance blanche, est lavé 4 fois dans une solution saline A de Pucks, fragmenté et mis en incubation dans de la trypsine à 0,25 % à la température du laboratoire en agitant lentement. Après 15 minutes, le surnageant est transféré dans un tube à essai contenant une égale quantité de milieu de culture NCTC 109 comprenant 20 % de sérum foetal de veau. Une solution fraîche de trypsine est ajoutée aux restes des fragments de tissu, qui sont à nouveau mis en incubation pendant 15 mn, au terme desquelles le surnageant est transféré dans un 2e tube à essai dans les mêmes conditions.



Les 2 échantillons sont alors centrifugés à 800 tours/mn pendant 2 à 3 minutes.

Des tubes reçoivent 1 ml de suspension cellulaire préparée et sont incubés à 37°C dans une phase gazeuse de 95 % d'air et 5 % de CO<sub>2</sub>. Le milieu est changé tous les 2 à 3 jours. Après une semaine d'incubation, des monocouches complètes sont formées, et une semaine plus tard, dans toutes les cultures, des aires de lyse se sont développées, sillonnées par des cellules géantes syncytiales multinucléées. Leurs noyaux contenaient de 1 à 5 corps d'inclusions éosinophiles.

Des subcultures au 10<sup>e</sup> jour ont montré un même effet cytopathogène. Le microscope électronique a permis d'observer des agrégats de microtubules intranucléaires et cytoplasmiques ayant les mêmes dimensions et une disposition strictement similaire à ceux observés dans les spécimens de biopsie.

Les cultures fraîches primaires et secondaires de cellules cérébrales sont fixées à l'éthanol absolu, incubées avec le sérum du patient, les antisérums de singe et de mouton à la rougeole, avec le sérum d'un autre patient atteint de LESS. Les plaques sont lavées avec une solution tampon de phosphate et incubées avec l'antisérum de lapin fluorescent aux globulines humaines. Les corps d'inclusions intranucléaires des syncytiums manifestent une fluorescence sélective, excepté les préparations du sérum de mouton.

Les cocultures de cellules cérébrales infectées avec des cellules VERO et des cellules rénales d'embryon humain produisent un effet cytopathogène dans les lignées de cellules étrangères après 10 jours environ, mais ni infection, ni hémagglutination ne sont apparues dans les cultures secondaires par transmission du surnageant des cocultures.

L'hémagglutination des hématies de singe se produit quand le surnageant des cultures infectées, congelé et décongelé plusieurs fois, est utilisé comme antigène, et cet effet peut être inhibé par des antisérums de rougeole dilués humains, de singe et de mouton.

.../...



### En Conclusion

Ces succès ont été obtenus grâce au développement récent des méthodes de fusion cellulaire. Cette méthode consiste à mélanger les cellules qui ont poussé à partir de la biopsie du tissu cérébral à d'autres cellules d'origine humaine ou simienne.

On constate l'apparition de syncytiums comparables morphologiquement aux cellules géantes caractéristiques de certains myxovirus, sans cependant pouvoir obtenir le virus sous sa forme complète.

Au cours des passages suivants, on assiste à la multiplication des syncytiums, et il est possible de mettre en évidence l'hémagglutinine soit une fraction virale. Puis on obtient le virus complet infectieux, transmissible de cellule à cellule comme l'est le virus isolé des rougeoles communes.

Ainsi se confirme l'hypothèse selon laquelle certains "virus" pourraient, au moins dans certaines circonstances, persister dans l'organisme humain pendant des années sous une forme latente capable d'induire in vitro la formation d'anticorps spécifiques, mais incapables de provoquer des lésions cellulaires apparentes.

Mais on ignore encore pourquoi à un certain moment ce virus directement ou indirectement devient capable de provoquer les importantes lésions observées au cours de la LESS.

La découverte des affections à "virus lents" est certainement la découverte la plus passionnante de la virologie au cours de ces dernières années.

La notion d'infections du système nerveux à "virus lents" a été bien étudiée par GAJDUSEK en 1967 (34). On sait que les "virus lents" sont capables de provoquer une maladie essentiellement chronique qui survient après une longue période d'incubation pouvant atteindre plusieurs années.



## CONCLUSIONS GENERALES

-----

1) - La leuco-encéphalite sclérosante subaiguë est une maladie neurologique autonome qui frappe essentiellement les enfants, exceptionnellement les adultes.

- Son diagnostic clinique repose sur :

- \* les signes cliniques qui associent troubles psychiques et mouvements anormaux,
- \* les signes électriques caractérisés par la survenue des bouffées paroxystiques lentes périodiques et synchrones.

- Son évolution se fait sur un mode subaigu s'étendant sur quelques mois à plusieurs années avec exceptionnellement possibilité de rémission.

- Son traitement est décevant.

2) - Douze cas de leuco-encéphalite sclérosante subaiguë ont été ainsi diagnostiqués dans le service de Neurologie à Dakar de 1963 à 1971.

C'est à partir de ces cas que nous avons mené une série de travaux pour parvenir à une étiologie virale précise, recherche qui fait tout l'intérêt mondial actuel de cette affection.

Les lésions histologiques sont celles d'une encéphalite virale primitive comportant des lésions de la substance grise et de la substance blanche avec présence d'inclusions neuronales et gliales. La mise en évidence d'inclusions intranucléaires de type A de Cowdry dans les tissus nerveux des malades a un but d'orientation.

.../...



3) - Deux cas ont fait l'objet d'un examen neuro-pathologique post-mortem qui montre des inclusions intranucléaires de type A de Cowdry dans les neurones et les cellules gliales. L'examen ultra-structural au microscope électronique, effectué dans un cas, a permis de mettre en évidence dans les inclusions des structures filamenteuses et tubulaires ressemblant à celles du virus morbillieux.

- De nos recherches sérologiques, nous retenons que les titres d'anticorps antirougeole témoins d'une infection active au delà de 2048 dans le sérum et ceux supérieurs à 1/4 dans le LCR restent caractéristiques de la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë.

Les titres d'anticorps à l'égard d'autres virus testés (herpès, influenzae A et B, para-influenzae 1, 2, 3, virus respiratoire syncytial et virus ourlien) sont soit nuls soit très faibles et sans variation, éliminant ainsi la participation de ces virus à l'étiopathogénie de l'affection.

Nous avons dit ce qu'il faut penser du virus de la peste bovine à l'égard duquel nous trouvons des titres d'anticorps dans la plupart des sérums et LCR de nos malades testés vu la communauté antigénique avec le virus de la rougeole et nous l'avons ainsi éliminé.

- Nos études virologiques, tant pour la transmission de la maladie au singe que pour l'isolement du virus sur cultures cellulaires n'ont abouti à aucun résultat. Néanmoins il a été isolé à Paris des tissus nerveux d'un de nos malades un virus syncytial donnant une hémagglutine et une fluorescence positive avec l'antisérum de rougeole.

En définitive, l'étude ultra-structurale et surtout les études sérologiques dans nos cas de leuco-encéphalite sclérosante subaiguë permettent d'incriminer le virus de la rougeole dans le déterminisme de cette affection neurologique subaiguë, virus qui reste à isoler complètement.



B I B L I O G R A P H I E

-----

- 1 - ALAJOUANINE Th. et Coll.  
Eléments graphiques paroxystiques lents de survenue périodique.  
Corrélation électroclinique.  
Revue neurologique 1955, 93, 477-478.
- 2 - ALLIOT B. et MILHAUD M.  
La leuco-encéphalite sclérosante subaiguë (à propos d'une observation anatomoclinique).  
Concours Médical 1968, 90/16, 3367-73.
- 3 - BAUBLIS J. V. and al.  
Measles antigen and syncytium formation in brain cells cultures from subacute sclerosing panencephalitis.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1968, 129, 593-597.
- 4 - BAYLET R., ARMENGAUD M. et Coll.  
Valeur et limite de la réaction de déviation du complément dans le diagnostic de la maladie herpétique de primo-infection.  
Bull. Soc. Méd. Afrique Noire, Langue Franç. 1963, 8, 4, 422.
- 5 - BAYLET R., ARMENGAUD M. et Coll.  
Contribution à l'étude épidémiologique de l'herpès par la méthode sérologique.  
Bull. Soc. Méd. Afrique Noire, Langue Franç., 1963, 8, 4, 433.
- 6 - BERMAN P.H., GILES J.P. and KRUGMAN S.  
Correlation of measles and subacute sclerosing panencephalitis.  
Neurology (Minneap.) 1968, 18/1 (II), 91-94.

.../...



- 7 - BOGAERT L. Van  
Une leucoencéphalite sclérosante subaiguë.  
J. Neurol. Neurosurg. 1945,8, 101-120.
- 8 - BOURDIN P. et BERNARD G.  
Application de la méthode de séro-neutralisation cinétique à la recherche des anticorps neutralisant le virus de la peste bovine chez les bovins, les ovins et les caprins.  
Rev. Elev. Méd. Vét. Pays Trop., 1967, 20, 4, 531-536.
- 9 - BOUTEILLE M., FONTAINE C., VEDRENNE Cl. et DELARUE J.  
Sur un cas d'encéphalite subaiguë à inclusions.  
Etude anatomoclinique et ultra-structurale.  
Rev. Neurol. 1965, 113, 4, 454-458.
- 10 - BRAIN W.R., GREENFIELD J.C. et RUSSEL D.R.  
Subacute inclusions encephalitis (Dawson type).  
Brain 1948, 71, 365-385.
- 11 - BRICOUT F., BOUVIER A., REGNARD J.  
Elevation du taux des anticorps inhibant l'hémagglutination du virus de la rougeole au cours des méningites aseptiques aiguës.  
Annales Institut Pasteur, 1970, 118/2, 235-238.
- 12 - BYINGTON D.P., CASTRO A.E. et BURNSTEIN T.  
Adaptation to hamsters of neurotropic measles virus from subacute sclerosing panencephalitis.  
Nature, 1970, 225/5232, 554-555.
- 13 - CARELS G.  
Les paroxysmes électroencéphalographiques périodiques (leur signification et caractère dans la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë et dans certains syndromes myocloniques d'évolution subaiguë et chronique).  
World Neurology 1960, 1, 6. .../...



14 - Mme CATHALA F.

Virus de la rougeole et Pathologie du système nerveux.

Rev. Prat. 1971, 21/5, 673-691.

15 - CHRISTOSOV C.

Contribution à l'étude de la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë  
(type Van BOGAERT) au Maroc.

Rev. Neuro psychiat. Infant. 1966, 14/10 (II), 805-815.

16 - COBB W.

The periodic events of subacute sclerosing leucoencephalitis.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1966, 21, 278.

17 - COBB W. and HILL D.

Electroencephalogram in subacute progressive encephalitis.

Brain 1950, 73, 392-404.

18 - COLLOMB H., DUMAS M., BAYLET R., GIRARD P.L. et JACQUIN-COTTON L.

Panencéphalites sclérosantes subaiguës au Sénégal.

Etude clinique et biologique.

Bull. Soc. Méd. Afrique Noire, Langue Franç., séance du 15 juin 1970.

19 - COLLOMB H., DUMAS M. et GIRARD P.L.

Panencéphalite sclérosante subaiguë.

Etude électroencéphalographique à propos de 9 observations à Dakar.

Bull. Soc. Méd. Afrique Noire, Langue Franç., séance du 15 juin 1970.

20 - CONNOLLY J. H. and al.

Measles virus and antigen in subacute sclerosing panencephalitis.

The Lancet 1967, 1/7489, 542-544.

.../...



- 21 - CONNOLLY J. H., ALLEN I.V. and MILLARD J.H.D.  
Subacute sclerosing panencephalitis : clinical, pathological,  
epidemiological and virological findings in three patients.  
Quart. J. Med., 1968, 37/148, 625-644.
- 22 - CONNOLLY J.H.  
Additional data on measles virus antibody and antigen in subacute  
sclerosing panencephalitis.  
Neurology 1968, 18/1 (II), 87-89.
- 23 - CRISTI G.  
Su un caso di leucoencephalite esclerosante subacuta a sintomatologia  
pseudotumorale.  
Bull. Sci. Med. 1968, 140/4, 363-366.
- 24 - DAWSON J. R.  
Cellular inclusions in cerebral lesions of lethargic encephalitis.  
Amer. J. Path. 1933, 9, 7.
- 25 - DAWSON J. R.  
Cellular inclusions in cerebral lesions of epidemic encephalitis.  
Second report.  
Arch. Neurol. Psychiat. 1934, 31, 685-700.
- 26 - DAYAN A. D., GOSTLING J. V. T., GREAVES L. L., STEVENS D.W. and  
WOODHOUSE M. A.  
Evidence of a pseudo myxovirus in the brain in subacute sclerosing  
leucoencephalitis.  
Lancet 1967, 1/7497, 980-981.

.../...



- 27 - DAYAN A.D. and STOKES M.I.  
Immunofluorescent detection of measles virus antigens in cerebrospinal fluid cells in subacute sclerosing panencephalitis.  
The Lancet 1 : 891-2, 1971.
- 28 - DELAMONICA E.A., GONZALEZ, TOLEDO E.C. and POCH G.F.  
Leucoencefalite esclerosante subaguda de Van BOGAERT.  
Press. Med. Argent. 1968, 55, 21, 965-968.
- 29 - FEMYO E. and HASZNOS T.  
Periodic EEG complexes in subacute panencephalitis : reactivity, response to drugs and respiratory relationships.  
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1964, 16, 446.
- 30 - FIOL R.E. and DE FRANCIS J.R.  
Subacute sclerosing panencephalitis and measles encephalitis.  
Report from Puerto Rico. Neurology 1968, 18/1 (II), 83-86.
- 31 - FOLEY J. and WILLIAM D.  
Inclusion encephalitis and its relation to subacute sclerosing leucoencephalitis.  
Quart. J. Med. 1953, 22, 157.
- 32 - FREEMAN J. M.  
Treatement of subacute sclerosing panencephalitis with  
5 - bromo - 2 desoxyuridine and pyran copolymer.  
Neurology 1968, 18/1 (II), 176-180
- 33 - FURESZ J.  
Serologic diagnosis of measles in subacute sclerosing panencephalitis.  
New Engl. J. Med. 1971, 284, 729-30.

.../...



- 34 - GAJDUSEK D.C.

Slow-virus infections of the nervous system.

New Engl. J. Med. 1967, 276/7, 392-400.

- 35 - GLOWACKI J., GUAZZI G.C. and BOGAERT L. Van.

Pseudo tumoral presentation of certain cases of subacute sclerosing leucoencephalitis.

J. Neurol. Sci. (Amst.) 1967, 4/2, 199-215.

- 36 - GREENFIELD J. G.

Encephalitis and Encephalomyelitis in England and Wales during the last decade.

Brain 1950, 73, 141.

- 37 - GREENFIELD J. G.

Subacute inclusion encephalitis, in Neuropathology.

Edward Arnold, London 1958, p. 195-199.

- 38 - GRIFFITH J. F. and KATZ S. L.

Subacute sclerosing panencephalitis, laboratory findings in 6 cases.

Neurology (Minneap.) 1968, 18/1 (II), 98-100.

- 39 - HASAERTS Van GEERTRUYDEN E.

Caractères et étapes de la détérioration psychique dans la leuco-encéphalite subaiguë sclérosante.

Encéphale 1958, 47/1, 31-72.

- 40 - HENSON E., BRODY J. A., SEVER L. J., DYKEN M. L. and CANNON J.

Measles antibody titers in multiple sclerosis patients, siblings, and controls.

J. A. M. A. 1970, 211/12, 1985-1988.

.../...



- 41 - HERNDON R.M. and RUBINSTEIN L.J.  
Light and electron microscopy observations on the development of viral particles in the inclusions of Dawson's encephalitis (subacute sclerosing panencephalitis).  
Neurology 1968, 18/1 (II), 8-20.
- 42 - HORTA-BARBOSA L., FUCILLO D.A. and SEVER J. L.  
Subacute sclerosing panencephalitis. Isolation of measles virus from a brain biopsy.  
Nature, 8 March 1969, 221, p. 974.
- 43 - JABBOUR J. T., GARCIA J. H., LEMMI H. and al.  
Subacute sclerosing panencephalitis. A multidisciplinary study of eight cases.  
J. Amer. Med. Asso. 1969, 207/12, 2248-2254.
- 44 - JABBOUR J. T. and SEVER J. L.  
Serum measles antibody titers in patients with subacute sclerosing panencephalitis compared with parents and siblings.  
J. Pediat. 1968, 73/6, 905-907.
- 45 - KATZ M. and al.  
Transmission of an encephalitogenic agent from brain of patients with subacute sclerosing leucoencephalitis.  
New Engl. J. Med. 1968, 279/15, 793-797.
- 46 - KOLAR O.  
Immunoelectrophoretic findings in serum during the course of subacute sclerosing leucoencephalitis.  
L. Immun. Forsch. 1966, 131/13, 236-246.



- 47 - KOLAR O., OBRUCNIK M., BEHOUNKOVA L., MUSIL J. and PENINKOVA V.  
Thymectomy in subacute sclerosing leucoencephalitis.  
Brit. Med. J. 1967, 3/5556, 22-24.
- 48 - KOLON O.  
Measles and subacute sclerosing panencephalitis  
The Lancet 2, December 7, 1968, p. 1242.
- 49 - KOPROWSKI H., BARBANTI - BRODANO G. and KATZ M.  
Interaction between Papova Like virus and paramyxovirus in human  
brain cells : an hypothesis.  
Nature, 1970, 5, 225, 1045-1047.
- 50 - LEBASCLE  
Leucoencéphalite sclérosante subaiguë.  
Maroc Médical 1956, 35, p. 365.
- 51 - LEEG N.J.  
Virus antibodies in subacute sclerosing panencephalitis : a study  
of 22 patients.  
Brit. Med. J. 1967, 3/5561, 350-352.
- 52 - LEMERCIER G., DUMAS M. et COLLOMB H.  
Etude neuropathologique de deux cas sénégalais de panencéphalite  
sclérosante subaiguë.  
Bull. Soc. Méd. Afrique Noire, Langue Franç., séance du 15 juin 1970.
- 53 - LENNETTE H., MAGOFFIN R.L. and FREEMAN J. M.  
Immunologic evidence of measles virus as an etiologic agent in  
subacute sclerosing leucoencephalitis.  
Neurology 1968, 18/1 (II), 21-29.

.../...



- 54 - LEPINE P., ROGER F. et ROGER A.  
La réaction cinétique de séroneutralisation des virus poliomyélitiques.  
Bull. O. M. S., 1959, 20, 563-578.
- 55 - LHERMITTE F.  
La leucoencéphalite sclérosante subaiguë, in les leucoencéphalites  
p. 163-166, 1950, Flammarion, Paris.
- 56 - LOMBROSO C.T.  
Remarks on the E.E.G. and movement disorder in subacute sclerosing  
panencephalitis.  
Neurology (Minneap.) 1968, 18/1 (II), 69-75.
- 57 - MADIN et DARDY.  
Established kidney cell lines of normal adult bovine and ovine origin.  
Proc. Soc. exp. Biol. and Med., 1958, 98, 574-576.
- 58 - PAMPIGLIOME G.  
Périodicité de quelques phénomènes cérébraux.  
Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 1953, 71, 277-284.
- 59 - PAYNE F.E., BAUBLIS J.V. et ITABASHI H.  
Isolation of measles virus in subacute sclerosing panencephalitis.  
- New England J. Med. 281, September 11, 1969, 585-588.
- 60 - PERIER O., THIRY L., VANDERHAEGHEN J. J. and PELC S.  
Attempts at experimental transmission and electron microscopic  
observations in subacute sclerosing panencephalitis.  
Neurology (Minneap.) 1968, 18/1 (II), 138-143.

.../...



- 61 - PERIER O., VANDERHAEGHEN J.J. and PELC S.  
Subacute sclerosing leucoencephalitis. Electron microscopic findings  
In two cases with inclusions bodies.  
Acta Neuropath. (Berl.) 1967, 8/4, 362-380.
- 62 - PETTE H. et DÖRING G.  
Über eine heimlich Panencephalomyelitis von Charakter des Encephalitis  
Japonica.  
Deutsche Ztschr. Nervenhe., 1939, 149, 7-44.
- 63 - PINSARD N., ROUX J., BERARD-BADIER M., GIRAUD F. et BERNARD R.  
Problèmes étiopathogéniques posés par la leucoencéphalite subaiguë  
sclérosante à propos d'une nouvelle observation anatomoclinique.  
Pédiatrie 1969, 1/24, 61-71.
- 64 - PLOWRIGHT W. et FERRIS R.D.  
Studies with rinderpest virus in tissue culture. III - The stability  
of cultured virus and its use in virus neutralisation tests.  
Arch. ges. Virus-forsch., 1961, 2, 516-533.
- 65 - PLOWRIGHT W. et FERRIS R.D.  
Studies with rinderpest virus in tissue culture. The use of attenuated  
culture virus as a vaccine for cattle.  
Res. Vet. Sci., 1962, 8, p. 172-182.
- 66 - POOLE E.W.  
The interrelationship of respiration and the EEG complexes of  
subacute encephalitis.  
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 14 : 294, 1962.
- 67 - POSER C.M. et RADERMECKER J.  
Subacute sclerosing leucoencephalitis, van Bogaert type.  
J. Pediat. 50-408, 1957.

.../...



- 68 - RADERMECKER J.

Systématique et électroencéphalographie des Encéphalites et des Encéphalopathies.

E E G. Clin. Neurophysiol. suppl. 5, Masson et Cie, Paris, 1956.

- 69 - RIOCHE M.

Etablissement et caractéristiques d'une lignée cellulaire d'hépatocytes foetaux de bovin (lignée HFB)..... 1972. En préparation.

- 70 - RIOCHE M.

Adaptation en microtest de la technique de séroneutralisation par la méthode cinétique pour la recherche et le titrage des anticorps neutralisant le virus de la peste bovine.

Rev. Elev. Méd. Vét. Pays trop., 1969, 20, 465-471.

- 71 - ROSSANOFF W.R.

A clinicopathologic report of unusual case of chronic encephalitis J. Neurosurg. Psychiat. 1947, 10, 61-71.

- 72 - SAUNDERS M. and al.

Cellular and humoral responses to measles in subacute sclerosing panencephalitis.

The Lancet, 1969, 1, 72-74.

- 73 - SCHIØTT C.R.

On the significance of inclusion bodies in subacute encephalitis Encephalitides 1961, p. 410-413.

- 74 - SEVER J. L. and ZEMAN W.

Conference on measles virus and subacute sclerosing panencephalitis. Neurology 1968, 18/1 (II), 1-192.



- 75 - SEVER J. L. and ZEMAN W.  
Serological studies of measles and subacute sclerosing panencephalitis.  
Neurology 1968, 18/1 (II), 95-97.
- 76 - SWANSON J. L. and al.  
Electron microscopic observations on herpes virus hominis encephalitis  
in man.  
Lab. Invest., 1966, 15, 1966-1975.
- 77 - TAWARA J.  
Fine structure of filaments in dog kidney cell cultures infected  
with measles virus.  
Virology, 25 : 322, 1965.
- 78 - TELLEZ-NAGEL I. and HARTER D. H.  
Subacute sclerosing leuko encephalitis : I. Clinicopathological,  
electron microscopic and virological observations.  
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1966, 25/4, 560-581.
- 79 - TELLEZ-NAGEL I. and HARTER D.H.  
Subacute sclerosing leukoencephalitis : ultrastructure of intranuclear  
and intracytoplasmic inclusions.  
Science, 154 : 899, 1966.
- 80 - THIEFFRY S. et Coll.  
Un cas de LESS.  
Ann. Méd. 1952, 53/4, 438-456.
- 81 - TOGA M., DUBOIS D., BERNARD M., TRIPIER M.F., CESARINI J. P. et  
CHOUX R.  
Etude ultra structurale de quatre cas de leucoencéphalite sclérosante  
subaiguë.  
Acta Neuropath., 1969, 14, 1-13.

.../...



- 82 - TOURTELLOTTE W.W., PARKER J.A., HERNDON R.M. and CUADROS C.V.  
Subacute sclerosing panencephalitis : brain immunoglobulin -G,  
measles antibody and albumin.  
Neurology (Minneap.) 1968, 18/1 (II), 117-121.
- 83 - TSU TEH CHEN and al.  
Subacute sclerosing panencephalitis : propagation of measles virus  
from brain biopsy in tissue culture.  
Science, 1969, 163/3872, 1193-1194.
- 84 - VITAL C.L., VALLAT J. M. et LEBLANC M.  
Le problème des inclusions dans les encéphalites  
Presse Médicale, 1970, 78, 13, 77-78.
- 85 - WENDER M.  
Leucoencéphalite sclérosante subaiguë de l'adulte.  
Revue de Neurologie 1957, 97/4, 285-294.
- 86 - ZEMAN W.  
Leucoencéphalite sclérosante subaiguë et virus de la rougeole.  
Press. Med. 1968, 78/19, 907-908.
- 87 - ZEMAN W. and KOLAR O.  
Reflexions on the etiology and pathogenesis of subacute sclerosing  
panencephalitis.  
Neurology (Minneap.), 1968, 18/1 (II), 1-6.
- 88 - ZENNER W.  
Formes régressives et évolution lente de la leucoencéphalite.  
Thèse Méd., Marseille, 1969.



Vu le Président du Jury

Vu LE DOYEN

Vu et permis d'imprimer : LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE DE DAKAR



-- TABLE DES MATIERES --

Premier Chapitre : GENERALITES SUR LA LEUCO-ENCEPHALITE

|                                                |    |   |
|------------------------------------------------|----|---|
| SCLEROSANTE SUBAIGUE.....                      | P. | 1 |
| . Introduction.....                            | P. | 2 |
| . Historique. Evolution des connaissances..... | P. | 3 |

Deuxième Chapitre : DIAGNOSTIC CLINIQUE DE LA LEUCO-

|                                          |    |    |
|------------------------------------------|----|----|
| ENCEPHALITE SCLEROSANTE SUBAIGUE.....    | P. | 7  |
| . Rappel de diagnostic clinique.....     | P. | 8  |
| . Etude clinique de la LESS à Dakar..... | P. | 13 |
| - Résumé des observations.....           | P. | 13 |
| - Considérations générales.....          | P. | 25 |
| - Signes cliniques.....                  | P. | 27 |
| - Examens complémentaires.....           | P. | 31 |
| - Electroencéphalogramme.....            | P. | 33 |
| . Traitement et évolution.....           | P. | 37 |

Troisième Chapitre : ANATOMO-PATHOLOGIE DE LA LEUCO-

|                                                                                             |    |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| ENCEPHALITE SCLEROSANTE SUBAIGUE.....                                                       | P. | 39 |
| . Historique et synthèse des études anatomo-<br>pathologiques de la LESS dans le monde..... | P. | 40 |
| . Etude anatomo-pathologique de la leuco-<br>encéphalite sclérosante subaiguë à Dakar.....  | P. | 45 |

Quatrième Chapitre : RECHERCHE D'UNE ETIOLOGIE VIRALE..... P. 53

|                                                                   |    |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|----|
| . Preuve d'ordre morphologique : Examen ultra-<br>structural..... | P. | 55 |
|-------------------------------------------------------------------|----|----|

THE JOURNAL OF THE

THE JOURNAL OF THE

THE JOURNAL OF THE

THE JOURNAL OF THE

THE JOURNAL OF THE

THE JOURNAL OF THE

THE JOURNAL OF THE

THE JOURNAL OF THE

THE JOURNAL OF THE

THE JOURNAL OF THE

THE JOURNAL OF THE

THE JOURNAL OF THE

THE JOURNAL OF THE

THE JOURNAL OF THE

THE JOURNAL OF THE

THE JOURNAL OF THE

THE JOURNAL OF THE

THE JOURNAL OF THE

THE JOURNAL OF THE

THE JOURNAL OF THE

THE JOURNAL OF THE

THE JOURNAL OF THE

THE JOURNAL OF THE

|                                                                                         |    |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| . Preuve d'ordre sérologique.....                                                       | P. | 61 |
| - Rappel de la sérologie de la LESS.....                                                | P. | 61 |
| - Les recherches d'anticorps témoins d'une<br>infection active au cours de la LESS..... | P. | 63 |
| - Détection de l'antigène viral par<br>immunofluorescence.....                          | P. | 82 |
| . Preuve d'ordre virologique.....                                                       | P. | 83 |
| - Reproduction expérimentale de la LESS.....                                            | P. | 83 |
| - Tentatives d'isolement du virus.....                                                  | P. | 90 |
| <u>CONCLUSIONS GENERALES</u> .....                                                      | P. | 97 |
| <u>BIBLIOGRAPHIE</u> .....                                                              | P. | 99 |





